DIE THERAPEUTISCHE VERWENDUNG DER ANILINFARBSTOFFE.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGL. BAYRISCHEN JULIUS MAXIMILIANS UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT VON

JEAN KOTTMAIER

AUS

MAINZ.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Würzburg.
Akad. Buchhandlung Emil Mönnich.
1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent:
Herr Professor Dr. Seifert.

Seit dem Jahre 1889 als Bresgen (37) auf dem X. internationalen medizinischen Kongreß zu Wien Mitteilungen über seine Erfolge in der Behandlung von Affektionen der Nase und des Kehlkopfes mit Methylviolett (Pyoktanin) machte, sind bis in die neueste Zeit die verschiedensten Anilinfarbstoffe bei den mannigfaltigsten Erkrankungen therapeutisch angewendet worden.

Gegenwärtig wird das Interesse an ihrer Wirksamkeit besonders rege erhalten durch die von Wassermann, Finkler, Sellei (268, 269) u. a. inaugurierten Versuche einer Chemotherapie auf der Grundlage von Ehrlichs Ideen, wonach gleichsam nach Art der Ambozeptoren zuerst Stoffe aufzusuchen sind, die sowohl mit dem Medikament als auch dem Krankheitserreger bezw. der pathologisch veränderten Zelle eine Verbindung eingehen können.

Nach den Ergebnissen dieser Forschungen — von den grundlegenden Versuchen soll später noch die Rede sein — ist es nicht unwahrscheinlich, daß Körper aus der Reihe der Anilinfarbstoffe diese Bedingungen zu erfüllen im Stande sind, und so die Hoffnungen auf eine spezifische Kausaltherapie von neuem belebt und gestärkt werden.

Bevor auf die therapeutische Verwendung der Anilinfarbstoffe näher eingegangen wird, seien ihre pharmakologischen Eigenschaften von gemeinsamen und von besonderen Gesichtspunkten aus betrachtet.

Angeregt durch die Veröffentlichungen Fischers (83), „die Wirkung des Scharlachrots auf die Epithelproliferation", haben mehrere Autoren weitere Versuche in dieser Hinsicht gemacht, die allgemeinere Resultate zeitigten.

Nach den Erfahrungen und Versuchen von Sachs (243, 244) regen eine ganze Reihe von Anilinfarbstoffen das Epithel zu starken Wucherungen an.

Er beobachtete die Einwirkungen von Anilinfarbstoffen auf die menschliche und tierische Haut.

So zeigte ein Buchdrucker nach dreivierteljähriger Beschäftigung mit Anilinfarbstoffen auf der unbedeckten Haut des Gesichts und an den Armen papillomähnliche Exkreszenzen.

Zwei Anstreicher, die Chromgrün und Chromgelb mit Firnis und Terpentin vermengt verarbeiteten, boten an den Händen außer ihrer artifiziellen Terpentindermatitis papulös-verruköse Effloreszenzen dar.

Eine Teppicharbeiterin, welche die mit Anilinfarbstoffen (Naphtolgelb, Säurerot usw.) gefärbte Wolle aneinanderknüpfte, zeigte an Hand- und Fingerrücken ein Eczema verrucosum.

Bei einem Teile der Fälle wurden die Anilinfarbstoffe histologisch nachgewiesen und dadurch der ursächliche Zusammenhang zwischen der Wirkung der Anilinfarbstoffe und der Entwicklung papillomatös verruköser Gebilde auf der menschlichen Haut mit Wahrscheinlichkeit erbracht.

Sachs kam auf experimentellem Weg zu dem gleichen Resultat.

In einer ersten Reihe von Versuchen wurden in mannigfacher Variation der Anzahl und des Zeitintervalls die oben erwähnten Anilinfarbstoffe auf die innere Ohrfläche von Kaninchen eingerieben. Die daraufhin veränderten Hautstellen ergaben bei der histologischen Untersuchung stets beträchtliche Verbreiterungen und Proliferationen des Rete Malpighii, sowie Wucherungen der Talgdrüsen.

Das Ganze bot häufig ein verruköses oder epitheliomähnliches Bild.

Kontrollversuche mit Bleiweiß, Miloriblau (Berlinerblau), Zinnober, Sienna fielen negativ aus.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden die Versuche Fischers mit subepithelialen Scharlachölinjektionen nachgeprüft und deren Resultate bestätigt.

Sachs kann jedoch in Uebereinstimmung mit anderen Autoren (Wacker, Schminke, Stoeber) dem Scharlachrot allein keine spezifische Wirkung auf das Epithel zuschreiben, da er die gleichen Resultate (epitheliom-trichoepitheliom- oder der Keratitis follicularis ähnliche Bilder) mit chemisch vollständig verschieden konstituierten Anilinfarbstoffen erhielt.

Auch in therapeutischer Hinsicht erwiesen sich die als 10%ige Salben verwendeten Anilinfarbstoffe (Azo- und Triphenylmethanfarbstoffe) bei granulierenden Wunden, Ulcera cruris, zerfallenden Gummen usw. ebensogut wirksam wie das Scharlachrot. Ja, dieses wurde noch vom Brillantrot sowohl in Form der 10%igen Salbe als auch als Wundstreupulver an Raschheit übertroffen.

Zusammenfassend sagt Sachs auf Grund seiner Beobachtungen, daß dem Scharlachrot, Krapplack, Gelblicht, Grünlack eine starke granulationsfördernde und epithelialisierende Wirkung zukommt, sodaß diese für Scharlachrot sowie für das Amidoazotuol nicht allein spezifisch ist.

In einer weiteren Arbeit führt Sachs (244) allgemeiner aus, daß zu den häufigsten und gewöhnlichsten Erkrankungsformen der Haut durch Anilinfarbstoffe gehören die Dermatitis, das Ekzem und die akneartigen Auschlagsformen, ferner die Papillome und Epitheliome, letztere allerdings nicht in der Häufigkeit wie die ersteren.

Zum Teil müssen die pathologischen Veränderungen der Haut, wie sie evtl. unter der Einwirkung der Anilinfarbstoffe auftreten, auf eine individuelle Disposition zurückgeführt werden.

Schon im Jahre 1869 wurden, wie Wilson berichtet, 3 Fälle beobachtet, in welchen durch das Tragen von mit Korallin gefärbten Strümpfen Vergiftungen und Hautentzündungen veranlaßt wurden. Wilson glaubt, daß der Anilinfarbstoff sich

im Schweiß löse und dann durch Resorption zuerst die Gewebe und dann die Nieren reize.

Bemerkenswert ist noch eine Beobachtung von Balzer et Gaucher (10), wo in einem ähnlichen Falle entsprechend der Anordnung grüner und schwarzer Streifen von Strümpfen streifenförmige, ekzematöse Hautentzündungen auftraten.

In einem weiteren Falle zeigten Kinder, die mit anilinhaltiger Farbe geschwärzte Lederstiefel trugen, lokale Dermatitis und allgemeine Symptome von Anilinvergiftung, wie Zyanose, Asphyxie und Pulsbeschleunigung. [Landouzy et Brouardell (146).]

Bei den mit pulverförmigen Anilinfarbstoffen beschäftigten Arbeitern tritt das Ekzem in den mannigfaltigsten Formen auf, bei dem einen früher, bei dem anderen später, bei einem mehr oder minder großen Bruchteil überhaupt nicht, je nach der persönlichen Disposition, der Anpassung und etwa hinzutretenden schädlichen Momenten.

Die akneartigen Ausschläge — gewöhnlich zeigen sie die Bilder der Akne vulgaris oder der Folliculitis suppurativa allein oder vergesellschaftet mit Ekzem bezw. Papillomen — kommen häufiger bei Teer- und Pecharbeitern vor als in Farbenfabriken.

Papillombildungen der Haut, sei es allein oder in Kombination mit Ekzem, sei es auf der Basis eines solchen, sind als unter der Einwirkung irritierender Schädlichkeiten entstanden, von Mackenzie (161), Blaschko (28, 29, 30), Herxheimer (110), Ehrmann (74), beschrieben worden.

Das Auftreten der „Pechwarze“ gerade an den exponierten Stellen der Haut beweist deren Spezifität gegenüber etwaigen akzidentiellen Befunden von Verrucae vulgares.

„Die Warzengebilde hatten teils den Charakter gewöhnlicher Warzen, teils waren sie gelappt wie Condylomata acuminata. Vielfach waren es mehrere kleine, weiße Wärzchen,“ deren Vorliebe für das Gesicht durch ihre Entstehung infolge des Pechdampfes erklärbar ist.

Diese Papillome bei Teer- und Pecharbeitern bilden den Uebergang zu den Karzinomen der äußeren Haut, des Gesichts, Skrotums und der Blase, die sich aus den genannten Schädlichkeiten entwickeln.

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Einwirkung der Anilinfarbstoffe und dem Entstehen dieser papillomähnlichen Gebilde ist mit Sicherheit anzunehmen.

„Da die Knötchen sich nur an den Stellen entwickelt haben, auf welche der Farbstoff von außen her eingewirkt hat, so ist nur der exogene Entstehungsmodus für die Entwicklung der papillomähnlichen Knötchen verantwortlich zu machen und jeder andere z. B. durch Inhalation der Farbstoffe und durch Resorption derselben mit absoluter Sicherheit auszuschließen."

Die papulösen sowie die papillomatösen Effloreszenzen wandelten sich unter Darreichung von Natrium salicyl. in Blasen um, die nach Applikation von verdünnter Burow'scher Lösung abheilten. Als prophylaktische Maßnahme ist außer der Reinigung mit Seife und Wasser das Betupfen der unbekleideten Körperteile mit 70—80%igen Alkohol zu empfehlen, um die Reste des in den Hautporen befindlichen Farbstoffes aufzulösen. Vor Beginn der Arbeit ist das Einfetten des Gesichtes mit Vaseline anzuraten.

Nicht gar zu selten treten durch die Inhalation von Anilinfarbstoffen Karzinome und zwar besonders Blasenkarzinome auf.

Bei Arbeitern, die in den Farbenfabriken erst kurze Zeit im Anilinbetrieb tätig waren, oder die nur mit Nitrokörpern zu tun hatten, konnte die Erkrankung nicht beobachtet werden.

Auch das Auge leidet unter der Einwirkung aufsteigender dampfförmiger Anilinfarben.

So sahen S e n n (270) und H a n k e (104) Trübungen auf der Hornhaut im Bereich der Lidspalte. Auch wurden durch das Eindringen von pulverförmigen Farbstoffen oder von Farbstofflösungen in den Konjunktivalsack mehr oder weniger schwere Konjunktivitiden, oft sogar mit Kornealerkrankungen verbunden, beobachtet.

Wie die Experimente ergaben, sind die in dieser Beziehung schädlichsten Farbstoffe: Kristallviolett, Viktoriablau und Malachitgrün. Der durch diese Farben hervorgerufene Entzündungsprozeß endete stets in Panophthalmie.

Die klinischen Befunde stimmten vollkommen mit den experimentellen überein.

Nach Vogts (305, 306) experimentellen und klinischen Versuchen machen die saueren Anilinfarbstoffe keine oder nur eine geringe (mechanische) Reizung, während die basischen Farbstoffe schädlich auf das Kaninchenauge einwirken.

Durch Spülung mit 5—10%iger Tanninlösung konnte ihre Giftigkeit ganz oder zum größten Teil aufgehoben werden, während Spülungen mit Wasser, Kochsalzlösungen, Borsäure, Sublimat oder Natrium bicarbonicum eher den Prozeß verschlimmerten.

Mit Bezug auf die experimentell erzeugten papillom- und epitheliomähnlichen Gebilde, die, obgleich sie keine malignen Neoplasmen, sondern Gewebsproliferationen entzündlicher Natur sind, hervorgerufen durch einen chemischen Reiz, findet Sachs doch merkwürdig, daß der gleiche chemische Reiz sowohl von außen (Einreibung) als auch von innen (nach der subkutanen Injektion) histologisch die gleichen Bilder erzeugt.

Es geht also aus den Versuchsresultaten von Sachs und anderen Autoren hervor, daß Reize verschiedener Art die gleichen Veränderungen hervorrufen.

Vom Fuchsin sagt May (166) ebenfalls, daß es bei der praktischen Anwendung eine deutliche wachstumanregende Wirkung auf Epithel und Granulationsgewebe erkennen ließ.

Wacker und Schminke (307) beantworten die Frage, ob es besondere Stoffe gibt, welche das Epithel überhaupt und unter allen Umständen zu einem Wachstum anregen, gestützt auf eine Reihe von Versuchen, wobei die verschiedensten Mittel an verschiedenen Orten mit teils positivem teils negativem Erfolg injiziert wurden, dahin, daß die Stoffe mit positivem Resultat ihrer Natur nach ganz verschieden sind, aber eine gemein-

same Eigenschaft besitzen: „Lipoidlöslichkeit". Diese ist für die wucherungsanregende Wirkung auf das Epithel von ausschlaggebender Bedeutung.

Die einseitige Wirksamkeit der Anilinfarben auf die Wachstumstendenz des Epithels legt die Frage nahe, ob sich diese immer innerhalb der normalen Grenzen hält, oder ob sie diese überschreitend etwa zu karzinomatösen Wucherungen führt.

Sachs (243) spricht, wie erwähnt, von papillomähnlichen und epitheliomähnlichen Gebilden, die er unter dem Reiz der Anilinfarbenstoffe entstehen sah.

Für das Fuchsin scheint es durch die Beobachtungen Rehns (220) sicher gestellt, daß bei Arbeitern, die sich mit der fabrikmäßigen Herstellung dieses Farbstoffes beschäftigten Blasentumoren (Granulationstumoren, Adenome, Karzinome) auftraten.

Das längere Verweilen des Urins, der die Anilinfarbstoffe in Form des p-Amidophenols zur Ausscheidung bringt, in der Blase dürfte das dort häufigere Auftreten dieser pathologischen Neubildung erklären.

Im Gegensatz hierzu wird die Lunge, nach den Arbeiten Rambouseks (217) das Hauptausscheidungsorgan für Anilinfarben, weniger krankhaft verändert.

Scharlachrot in den verschiedensten Lösungsmitteln hatte bei Versuchen an Kaninchen, Hunden und Menschen atypische Epithelwucherungen im Gefolge ebenso wie das Amidoazotuol (Jores (128), Helmholtz, Mc. Connel, Seckel (262), Wessely (316, 317), Huegenin (118), Rutschinski (241), Benthin (18).

Unter atypischer Epithelwucherung versteht C. Friedländer die an allen Oberflächen und Drüsenepithelien, besonders häufig an der Epidermis, vorkommende Bildung unregelmäßiger oft verästelter Zapfen, welche sich in die Unterlage hinein erstrecken.

Werner (315) sah nach Scharlachölinjektion in der Nähe eines Mäusekarzinoms oder in den Tumor selbst eine starke Wucherung des Gewebes und des Tumors.

Borst (34) spricht von krebsartigen Wucherungen, die experimentell am Kaninchenohr durch Injektion von Scharlachöl erzeugt, sich von den atypischen Epithelwucherungen, entstanden nach Injektion von Indol und Skatol, unterscheiden durch den Intensitätsgrad und die Feinheit der wurzelstockähnlichen Verzweigungen der letzteren.

Auch Beck (14) lenkt das Interesse auf Versuche, bei welchen unter Indol- und Skatolwirkung Wucherungen erzeugt wurden, die jenen des Scharlachrotes ähnlich waren. Er stellt das Vorkommen dieser Substanzen im Darm in Parallele mit der Häufigkeit von Karzinomen daselbst.

Er selbst konnte unter Wiederholung dieser Versuche, bei welchen er auch Petroleum und Tabaksaft verwendete nur epitheliale Wucherungen mit Bildung anscheinender Metastasen erzeugen, die stets wieder zurückgingen.

Kositschek (142) gibt an, daß nach Injektion einer Mischung von einem Teil Scharlachrotpulver und drei Teilen Olivenöl in das Ohr des Kaninchens dort ein Tumor von Epithelzellenstruktur konstatierbar war.

Stoeber (281, 282) kam zum gleichen Resultat für den Menschen. Bemerkenswert ist noch die Beteiligung der Schweißdrüsen an den Wucherungen.

Mori (177), kommt nach seinen Versuchen zu dem Schluß, daß an der atypischen Epithelwucherung, welche am Kaninchenohr als Folge der Injektion auftrat, das Deckepithel und das versenkte Epithel garnicht teilnahmen, daß vielmehr die Epithelwucherungen von den Haarbälgen ausgingen.

Weil der Hahnenbart der Hautanhänge entbehrt, konnte auch durch die Injektion derartiger chemischer Substanzen keine atypische Epithelwucherung wie beim Kaninchenohr erzielt werden.

Sachs (244) hingegen konnte an Serienschnitten einwandfrei den Beweis erbringen, daß die Epithelwucherungen nicht nur von den Anhangsgebilden der Haut, sondern auch von dem Deckepithel ihren Ausgang nehmen.

Wessely (316, 317) fand nach intrakutanen Injektionen von Scharlachrotöl an den verschiedensten Hautstellen des Affen keine eigentlichen Epithelwucherungen, sondern Bindegewebsproliferationen im Korium mit Bildung reichlicher epitheloider Zellen.

Glas (95) hat versucht, durch 3%ige Scharlachrotsalbe eine Epithelwucherung im Gebiete der unteren Nasenmuschel hervorzurufen, was in einzelnen Fällen gelang.

Schmieden & Hayward (251) stellten fest, daß die Scharlachfarbstoffe im Tierexperiment atypische Epithelwucherungen hervorzurufen vermögen, ohne daß jedoch jemals weder im Gefolge des Experiments, noch der klinisch-therapeutischen Anwendung ein Karzinom feststellbar gewesen wäre.

Auch Lamezan und v. Hansemann kamen zu dem Resultat, daß sich die durch Scharlachöl erzeugten „atypischen" Epithelwucherungen bei der Transplantation sämtlich zurückbilden, also keine Beziehung zur malignen Geschwulstbildung haben.

Fricke (87) spricht diesen Wucherungen ebenfalls irgend einen pathologischen Charakter ab.

Nach Ishio Haga (130) waren die von ihm am Magen experimentell erzeugten Tumoren keine echten Karzinome, sie zeigten kein schrankenloses Wachstum und bildeten keine Metastasen. Gleichwohl spricht Ishio Haga diesen Tumoren eine gewisse Tendenz zur Malignität zu.

Echte Mitosenbildung und Lokomotion von Ganglienzellen der Retina sind zum ersten Mal durch Scharlachrot nachgewiesen worden. Diese Wirkung ist rein chemisch und tritt nur ein, wenn die Netzhaut pathologisch hohem Druck ausgesetzt ist. (Schreiber und Wengler (256). Im Anschluß daran wurde versucht, Epithelwucherungen in parenchymatösen Organen anzuregen.

Schon Jores (128) sah außer an den Lymphgefäßendothelien auch nach Erzeugung von Pfortaderembolien mit Scharlachrotöl an den Endothelien der Blutgefäße Wucherungen auftreten.

Ebenso konnte Fricke (87) unter bestimmter Lokalisation bei seinen Untersuchungen in einem Fall ebenfalls eine Wucherung des Endothels der Lympfgefäße hervorrufen.

In neuester Zeit sah Ishio Haga (130) nach Injektionen von Scharlachrotöl oder ähnlichen Substanzen nicht nur an der Haut, sondern an den Schleimhäuten, z. B. der Zunge oder des Magens, den Endothelien der Lymphgefäße, den Epithelien der Gallengänge und den Ausführungsgängen der Milchdrüsen Wucherungen entstehen.

Fiorito (80) kommt durch zahlreiche Versuche zu folgenden Schlüssen:

Durch Injektion einer Lösung von Scharlachrot (in Olivenöl gelöst) in verschiedene Organe (Ohr, Magen, Kornea, Blase) entstehen Proliferationen des Deckepithels, die in das Bindegewebe eindringen. Am Ohr des Kaninchens nehmen auch die Zellen der Haarfollikel teil.

Zu den Epithelelementen bösartiger Tumoren kann man diese neugebildeten Epithelzellen nicht in Beziehung bringen. Sie sterben ab, sobald das Oel resorbiert ist.

Nach Fiorito ist die Hypothese von einer chemotaktischen Wirkung, die von den öligen Lösungen des Scharlachrots ausgeht, am begründetsten.

Parin (202) rief durch Injektion von Scharlachrot, Amidoazotoluol und Sudan III in Oel gelöst unter die Ohrhaut von Kaninchen ausgedehnte atypische Epithelwucherungen hervor, die mikroskopisch dem Plattenepithelkrebs der menschlichen Haut gleichen.

Diese Wucherungen werden jedoch selbst bei langdauernder wiederholter Injektion nie bösartig, dagegen tritt eine leichte Entzündung auf.

Experimentell unter die Ohrhaut versenktes Epithel wächst nicht grenzenlos infiltrierend nach Injektion von Scharlachrot und Sudan III.

Diese üben einen chemischen Reiz auf die Haut- und

Haarfollikelepithelien aus und rufen so Epithelwucherungen hervor.

Neben Fischer, der die Idee vom „chemischen" Reiz als Ursache der Wirkung des Scharlachrots zuerst verkündete, nehmen Rutschinski (241), Rehn (220) und Fricke (87) bedingungslos den gleichen Standpunkt ein.

Nach Albrecht (1) bewirkt das in einem geringen Grade in der Zell- bezw. Zwischenzellflüssigkeit und in Oel gut lösliche Scharlachrot eine leichtere Resorption des Olivenöls, die im Verein mit der durch den Reiz hervorgebrachten primären Epithelwucherung evtl. mit mechanischer Lockerung genügt, um die anatomisch-histologischen Erscheinungen nach Scharlachöl ohne die Annahme einer Chemotaxis zu erklären.

Damit fällt natürlich auch die Möglichkeit, eine chemotaktische Theorie der Krebsentwicklung aus diesen Tatsachen abzuleiten.

Mit Rücksicht auf die unten folgenden Meinungen einer entzündlichen Ursache atypischer Epithelwucherungen sei hier zunächst der Ansicht von Brosch (41) gedacht, die er, gestützt auf Experimente, in einer geistvollen Arbeit begründet.

Nach einer traumatischen Läsion, deren Abheilung er immer wieder störte, rieb er an den geschädigten Stellen in einer Reihe von Versuchen Paraffin, Teer, Ruß und Tabaksaft ein, wodurch es ihm tatsächlich gelang, atypische Epithelwucherungen zu erzeugen, deren histologische Bilder sich durch nichts von jenen, welche Ribbert (226) als beginnende Hautkarzinome abbildete, unterschieden.

Der den Experimenten Broschs zu Grunde liegende Gedanke ist der, daß ein produktiver Prozeß, durch ein Trauma irgend welcher Art veranlaßt, sich in pathologischer Weise auswächst, so daß Wundheilung, Entzündung und Geschwulstbildung nicht prinzipiell, sondern nur graduell verschiedene Veränderungen darstellen.

Von dieser Theorie ausgehend, läßt sich vielleicht eine Brücke zu der Ansicht von Takeyoshi Mori (177) schlagen, wonach der entzündliche Reiz, welcher durch die injizier-

ten körperfremden Stoffe ausgeübt wird, allein genügt, um atypische Epithelwucherungen hervorzurufen.

Auch Meyer (168) meint, daß keine Epithelwucherung ohne chronische milde Entzündung zu Stande komme, auch sollen Zirkulationsstörungen ein wesentlicher Teilfaktor sein.

Nach Greischer (98) kommt es auf den injizierten Stoff und die Dauer seiner Kontaktwirkung mit den Epithelien an. In diesem Sinne spielen Zirkulationsstörungen allerdings eine Rolle.

Es wurde bereits mehrfach erwähnt, daß nicht nur nach Injektionen von Scharlachrotöl atypische Epithelwucherungen auftreten. So sah Sachs (244) im Gegensatz zu Wacker und Schmincke (307) nach Injektionen von sterilem oder nicht sterilem Olivenöl mit gewissen quantitativen Unterschieden die gleichen Resultate wie nach den Injektionen der Farbstoffemulsion.

Vielleicht, meint Sachs, war das Olivenöl ranzig und hatte auf entzündlich-chemische Weise die Proliferationen angeregt.

Nach diesem Ergebnis stellt Sachs (244) die Frage zur Beantwortung, inwieweit der Inhalt vereiterter Atherome tatsächlich für eine Epithelproliferation bis zur krebsigen Umwandlung verantwortlich gemacht werden kann.

In ähnlicher Weise vertritt Beneke (17) schon seit langem die Ansicht, daß das gewöhnliche Karzinom der Brustdrüse unter dem chemischen Reiz des gestauten Sekrets entstehe.

Sachs (244) führt für die Genese der durch Anilinfarben erzeugten papillomähnlichen Gebilde außer einer individuellen Disposition zwei Momente an, 1. das mechanische und 2. das chemische Moment.

Ishio Haga (130) glaubt, daß zu einem bestimmten chemischen Reiz die Zirkulationsstörungen und die Entzündung für die Entstehung der Wucherungen nach Scharlachrot oder ähnlich wirkender Substanzen als Teilfaktoren hinzutreten.

Auch sei die anatomische Beschaffenheit der Injektionstelle für das Entstehen dieser atypischen Wucherungen von großer Bedeutung.

Benthin (18) und Stahr (276) ziehen zur Erklärung „einen Komplex“ von Ursachen heran.

Hierunter spielt die anatomische Beschaffenheit der Gegend eine große Rolle.

Wenn auch Stahr (276) sich den theoretischen Vorstellungen Fischers (83) von einer offensichtlich chemotaktischen Wirkung nicht anschließt, vielmehr den Anschauungen von Jores (128) zuneigt, so hält er doch die Ergebnisse Fischers für einen bedeutenden Schritt vorwärts auf dem Gebiet der Karzinomforschung.

Inwieweit außer den besprochenen Möglichkeiten noch bei der Erzeugung atypischer Epithelwucherungen photodynamische Wirkungen, die beim Eosin besprochen werden, mit im Spiel sind, scheint nicht genügend geklärt.

Nach Lewin (153, 154) äußern solche photodynamische Wirkungen, „eine ganze Reihe von Stoffen, z. B. Thiazine und Thiazone (Methylenblau und Methylviolett), Oxazine und Oxazone, Azine (Phenacin, Toluylenrot u. a.), Körper aus der Akridinreihe, der Anthrazen- und Anthrachinonreihe, Xanthone (Dichloranthrazendisulfosäure) u. a. m.“

Sachs (244) stellt ohne Kommentar in seinen Versuchen fest, daß junge, insbesondere albinotische Tiere schon nach wenigen Einreibungen von Anilinfarbstoffen eine recht starke Proliferation des Rete Malpighii und der Talgdrüsen erkennen lassen, während ältere Tiere nach wiederholten Einreibungen mit Anilinfarbstoffen keine, oder nur sehr geringe Wucherungen des Rete Malpighii und der Talgdrüsen zeigen.

Jene Tiere, bei denen das Rete am stärksten wucherte, waren albinotisch oder nur wenig pigmentiert.

Lewin (153, 154) beobachtete an 103, mit der Verarbeitung von Steinkohlenteerpech beschäftigten Arbeitern und Arbeiterinnen diffuse Rötung und Jucken der dem Licht zugänglichen Hautpartien. 88 Arbeiter bezw. Arbeiterinnen hatten

dieses Jucken nur dann, wenn Licht bezw. Sonne auf die betreffenden Körperteile fiel; nur 15 hatten es sowohl im Licht wie auch im Dunkeln.

Am häufigsten war das Gesicht befallen.

Entsprechend den am Tier gemachten Beobachtungen wurde auch die Haarfarbe der Befallenen in den Untersuchungskreis gezogen. Es waren 89 hellhaarig und nur 14 dunkelhaarig.

Lewin denkt bei diesen Störungen in erster Linie an das Akridin, von dem photodynamische Wirkungen in besonders starker Weise erwiesen worden sind. Diese Hautreizungen kommen nach seiner Ansicht entweder durch die direkte Berührung oder als Resorptionswirkung der durch die Atmung aufgenommenen dampfförmigen photodynamischen Stoffe zustande.

Aehnlich verstärkend auf die Epithelwucherungen nach Scharlachrotölinjektionen wirken die Röntgenstrahlen, wie Barrat (12) beobachtete.

Aus den geschilderten Versuchen und Erfahrungen läßt sich das Urteil der Autoren in dieser Frage dahingehend entnehmen, daß die Anilinfarbstoffe bei ihrer experimentellen und praktischen Anwendung zu Epithelwucherungen führen, die histologisch jenen karzinomatöser Neubildungen gleichen oder ähnlich sind, dagegen aber nicht die Tendenz schrankenlosen Wachstums besitzen wie diese. —

Spezifisch wie die Wirkung der Anilinfarben auf die Elemente des Epithels ist auch die Eigenschaft einiger dieser Farbstoffe, hemmend oder fördernd auf gewisse Bakterien und Protozoenformen einzuwirken. Und vielleicht ist es gerade diese Eigenschaft, die sie in der Zukunft noch einmal eine wichtige Rolle in der Bekämpfung der Infektionskrankheiten spielen läßt.

So hat Noguchi (190, 191) gezeigt, daß in vitro das wasserlösliche Eosin das Wachstum und die Entwicklung der Tetanusbazillen zum Stillstand bringt.

Der Tierversuch zeitigte allerdings keine praktischen Resultate.

Einen weiteren Beitrag für die verschiedenartige Einwir-

kung des Eosins auf das Wachstum 26 verschiedener Bakterienstämme, Vibrionen, Kokken, nicht sporentragende und sporentragende Stäbchen, verzweigte Bakterien, Hefen- und Schimmelpilze liefern die Versuche, die Z e i s s (323) mit eosinhaltigen Nährböden anstellte und die innerhalb der einzelnen Bakteriengruppen wesentliche Verschiedenheiten erkennen ließen.

In 10%igen Eosinnährböden wuchsen unbeeinflußt die Bazillen der Typhus-Koligruppe, die farbstoffbildenden Stäbchen, das Bact. vulgare, die Friedländergruppe sowie die Hefen- und Schimmelpilze.

Selbst durch monatelanges Züchten war ein schädigender Einfluß des Eosins auf die Beweglichkeit und Farbstoffbildung nicht zu beobachten.

Die Bakterien, Hefen- und Schimmelpilze ziehen das Eosin aus den Nährböden, färben sich damit, ohne jedoch ihre Existenz hierdurch zu gefährden.

Hingegen können Mikrokokken, Bact. violaceum, Vibrio proteus, Pseudodiphtherie, die Mykobakterien, Aktinomyzeten, sowie Sarcine schon bei einem Eosingehalt von 0,5% nicht mehr gedeihen.

Aërobe Sporenträger werden bei einem Eosingehalt von 0,5 % an der Sporenbildung gehindert. Die Sporen selbst wurden, einmal entwickelt, nicht mehr geschädigt.

Praktisch konnte Z e i s s (323) weder gegen Infektionen mit Milzbrand oder Diphtherie durch 2- oder 10%ige Eosinlösungen Immunität erlangen.

Von dem Einfluß des G e n t i a n a v i o l e t t auf das Wachstum der Bakterien macht C h u r c h m a n n (54) weitere interessante Mitteilungen.

Er beobachtete, daß die Bakterien der Koligruppe in ihrem Wachstum durch Gentianaviolett unbeeinflußt bleiben.

Bac. prodigiosus, Bac. pyocyaneus, Bac. violaceus und Bac. indicus wachsen unter dem Einflusse von Gentianaviolett besonders üppig.

Bac. subtilis, Bac. anthracis, Bac. liodermos. u. a. werden

durch Gentianaviolett in ihrem Wachstum vollständig aufgehalten.

Gentianaviolett übt schon in schwachen Verdünnungen diese ausgesprochene selective, bakterizide Wirkung aus.

Die Beeinflussung des Wachstums gewisser Bazillen kann evtl. von wichtiger unterscheidender Bedeutung sonst identischer Stämme werden.

So wurde von 5 morphologisch, kulturell und hinsichtlich der Agglutinisation identischen Stämmen verschiedener Abkunft eines Bazillus aus der Enteritisgruppe nur einer in seinem Wachstum durch Gentianaviolett beeinflußt.

Die Organismen, welche auf Gentianaviolettagar wachsen, nehmen auch die Farbe leicht auf. Sie entsprechen den gramnegativen, während jene, welche durch Gentianaviolett in ihrem Wachstum gehindert werden, grampositiv sind.

Heryng (111) berichtet auch vom Malachitgrün, daß es auf einzelne Bakterienarten fast spezifisch wirke. Z. B. sei seine Wirksamkeit auf Milzbrand- und Kommabazillen etwa hundert Mal größer, als auf den Typhusbazillus.

Nach Lingelsheim tritt eine Abtötung der Streptokokkenkulturen bei einem Verhältnis von 1: 700 bei zweistündiger Einwirkung ein.

Neuerdings hat Löhlein (158) diese Verhältnisse näher studiert und gefunden, daß Azoflavin, Chrysoidin, Methylenblau, Rose bengale, Viktoriagelb, schon nach kurzer Einwirkung Pneumokokken töten.

Staphylokokken wurden getötet vom Brillantgrün, Genatinaviolett, Jodgrün, Malachitgrün, Methylenviolett und Methylenviolett 3 B.

Xerosebazillen wurden abgetötet von Hoffmanns Violett, Magdalarot, Malachitgrün, Methylenviolett, Methylgrün, Methylenviolett 3 B., Saffranin und Viktoriagelb.

Streptokokken werden abgetötet vom Brillantgrün, Brillantschwarz (abwechselnd), Chrysanilin, Hoffmanns Violett,

Jodgrün, Malachitgrün, Methylenblau, Methylenviolett, Methylgrün, Methylviolett 3 B., Saffranin und Säuregrün.

Es ergibt sich hieraus, daß sowohl die basischen als auch die sauren Farbstoffe starke bakterizide Kräfte besitzen.

Einzelne Stämme gleicher Art der Pneumokokken, der Diplobazillen, der Gonokokken zeigten sich gegenüber denselben Farbstoffen verschieden empfindlich, ohne jedoch damit eine größere Widerstandskraft gegen alle für ihre Art bakteriziden Farbstoffe zu verbinden.

Aus dieser Ueberlegung heraus wurden zu therapeutischen Zwecken Mischungen von Farbstoffen verwendet.

Diese Farbstoffmischungen führten z. B. bei der Diplobazillenkonjunktivitis in der überwiegenden Mehrzahl der behandelten Fälle in ganz überraschend kurzer Zeit — oft in 2—3 Tagen — zur Abheilung.

Das Ulcus serpens dagegen ist, wenn es nicht sehr oberflächlich sitzt, einer derartigen desinfizierenden Behandlung von außen kaum zugänglich.

Hingegen „erwies sich die gegen Pneumokokken gerichtete Mischung, bei der manchmal epidemisch auftretenden Pneumokokkenkonjuktivitis wirksam.“ „Auch dürfte sie als Prophylaktikum vor Augenoperationen wertvolle Dienste leisten.“

Wenn auch bezüglich der Behandlung der Gonoblennorrhoe ein endgültiges Urteil nicht gefällt werden konnte, so war doch in den vier Fällen, die z. T. vorher in der üblichen Weise vergeblich behandelt worden waren, eine auffallend rasche Abtötung der Gonokokken und eine ungewöhnlich rasche Abheilung zu konstatieren.

Die Farbenmischung gegen die Gonokokken wurde seit mehreren Monaten bei den Neugeborenen als Prophylaktikum verwendet, ohne bisher zu versagen.

In 40 Fällen von Trachom, wobei die gleiche Farbenmischung verwendet wurde, sind die erzielten Erfolge sehr ermutigend.

Das Methylenblau hat außer seiner spezifischen chemischen Affinität zu den Zellkernen und Nervenendigungen eine

selektive Wirkung auf bestimmte Formen der Malariaplasmodien.

So fand Iwanoff (131), daß am meisten die Halbmonde, weniger die erwachsenen und Sporulationsformen, gar nicht die jungen Formen (Sporen) von Methylenblau angegriffen werden.

Das Methylenblau wirkt dabei hauptsächlich auf das Protoplasma, das Chinin hauptsächlich auf den Kern, das Chromatin, weshalb auch die Jugendformen, die sehr wenig Protoplasma besitzen, unempfindlich gegen Methylenblau, dagegen sehr empfindlich gegen Chinin sind, während umgekehrt die erwachsenen Formen, besonders die Halbmonde, durch das Methylenblau völlig zerstört, durch Chinin hingegen wenig beeinflußt werden.

Ortner (197, 198) neigt ebenfalls zu der Ansicht, daß Methylenblau vielleicht dort einen Vorzug vor Chinin verdient, wo es sich um die „Halbmondkörper" als Ursache der Malaria handelt.

Kahane (133) bezieht die verschiedene Wirksamkeit dieser beiden Mittel in der Malariatherapie zum Teil ebenfalls darauf, daß Chinin besonders energisch auf die Jugendformen der Plasmodien einwirkt, während Methylenblau die ausgebildeten Formen angreift.

In teilweisem Gegensatz zu der wiedergegebenen Meinung Iwanoffs ist Dornblüth (67) der Ansicht, daß das Methylenblau bei Malaria seine Wirksamkeit auch auf die erwachsenen Parasiten neben den „Halbmonden" ausdehne, während Chinin die Jugendformen beeinflusse.

Nach Jochmann (127) sollen gerade die jüngsten Schizonten durch Methylenblau zum Absterben gebracht werden. Auf die älteren Formen habe es keinen Einfluß.

Um in den Vorgang der Einwirkung des Methylenblaus auf die Malariaplasmodien, wenn möglich, näheren Einblick zu gewinnen, stellte Rosin (238) Versuche an, die ergaben, daß nach Zusatz einer Methylenblaulösung von 1: 20 000 die Bewegung der Mehrzahl der Plasmodien sofort aufhörte. Sie

färbten sich blau, während die roten Blutkörperchen unter dem Einfluß der als Lösungsmittel dienenden physiologischen Kochsalzlösung unverändert blieben.

Rosin glaubt übrigens nicht, daß die Verhältnisse im Körper ebenso liegen. Er ist vielmehr der Meinung, daß das Methylenblau im Blute als farbloses, sauerstoffärmeres Leukoprodukt kreist und wirkt. —

Als weitere, mehreren Anilinfarben gemeinsame Eigenschaft, sei noch erwähnt, daß sie evtl. erst nach Zusätzen von verschiedenen Stoffen toxisch wirken, bezw. ihre toxischen Eigenschaften geschwächt oder verstärkt werden.

So schreibt Traube (295, 296, 297), daß gewisse Farbstofflösungen, welche relativ nicht toxisch wirken, wie z. B. Methylenblau, Toluidinblau, Methylengrün, durch Zugabe von Natriumkarbonat sehr toxisch werden, während andere toxische Farbstoffe wie Nilblau, Nachtblau, Malachitgrün und Fuchsin durch Natriumkarbonat ihre toxischen Eigenschaften verlieren.

In Analogie mit gewissen basischen kolloidalen Farbstoffen, so z. B. mit dem Nachtblau, stehen in dieser Beziehung Metallkolloide z. B. das Zinkkolloid. [Traube (297)].

Die basischen Farbstoffe, welche die Oberflächenspannung des Wassers vermindern, sind toxischer wie jene, welche dies nicht tun. [Traube (295)].

Traube (295) gibt weiter an, daß Farbstofflösungen mittels Sublimat und Alkaloiden vergiftet und wieder durch Jod oder Schwefelkali resp. Tannin in ganz durchsichtiger Lösung und ultramikroskopischer Fällung entgiftet werden können.

Nach Sellei (268) ist es fraglich, ob die nicht toxisch wirkenden Farbstofflösungen, wie das Methylenblau und das Eosin durch das bei seinen Versuchen verwendete Cuprumkaliumtartaricum toxische Eigenschaften angenommen haben oder umgekehrt.

Im Geiste Ehrlichs hat Sellei (268) zur Einleitung einer Chemotherapie verschiedener infektiöser Krankheiten versucht, Stoffe zu finden, die eine Affinität zu den betreffenden

Krankheitserregern besitzen, und die sich zugleich mit gewissen Medikamenten verbinden.

Die direkte Wirkung dachte Sellei durch Verbindung des „affinen Stoffes" mit dem chemischen Mittel zu erreichen. während die indirekte Wirkung so zustande kommen soll, daß, indem zuerst der „affine Stoff" angebracht wird, der Locus morbi für den auf den Krankheitserreger deletär wirkenden chemischen Stoff empfänglich wird.

Wie in den Versuchen Wassermanns (330, 331) und seiner Mitarbeiter bei Mäusekarzinomen das Eosin gewählt wurde, um das auf die Karzinomzellen wirksame Selen in den Tumor zu bringen, so verwendete Sellei in seinen Vorversuchen zuerst das Methylenblau und später auch das Eosin, um Kupfer in Form des Kaliumcuprumtartaricum in dieser Kombination auf den lebenden Organismus einwirken zu lassen.

Es wurde das chemische Mittel, das Kalium cuprum tartaricum zu 1,5 cg, also eine subletale Dosis, mit 0,20—0,30 ccm einer 1%igen bezw. 1‰igen Methylenblaulösung gemischt und subkutan injiziert.

Entsprechend der Konzentration des Methylenblau — ob 1%ige oder 1‰ige Lösung — traten stärkere oder schwächere klinische Symptome auf.

Das Tier wurde von klonischen und dann von tonischen Krämpfen befallen und verendete binnen 1—6 Stunden, je nach der angewandten Giftmenge.

Nimmt man auf 250 g Körpergewicht 1,5 cg Kupferlösung als konstante Giftmenge und 0,30 ccm einer 1‰igen Methylenblaulösung, so geht das Tier meist nach 2—4 Stunden ein; nimmt man zu der angegebenen Kupferlösung 0,30 ccm von einer 1%igen Methylenblaulösung, so verendet das Tier nach einer bis eineinhalb Stunden.

Die Kontrolltiere, die nur Kupfer- und nur Methylenblaulösung erhielten, blieben am Leben.

Also, die klinischen Symptome sind intensiver, wenn die stärker konzentrierte Methylenblaulösung angewendet wurde,

während die Sektionsbefunde gleich sind. Das Peritoneum, die Eingeweide und die Lymphgefäße sind blau verfärbt.

Je nach der angewendeten Farbstoffmenge und der Länge des Zeitraums zwischen den Injektionen und dem Eintritt des Todes ist die Blauverfärbung der Bauchorgane weniger oder stärker ausgeprägt, doch ist die arterielle Injektion des Peritoneums und der Därme fast immer die gleiche. Der Sektionsbefund ist in diesen Fällen ähnlich wie bei Tieren, die ausschließlich mit dieser subletalen Cuprumlösung behandelt wurden.

Die gleichen Symptome und Sektionsbefunde können auch erzielt werden, wenn man erst den Farbstoff und später — bis zu einer Stunde — die Kupferlösung injiziert.

Zu analogen Resultaten, wie bei seinen Versuchen mit Kalium cuprum tartaricum und Methylenblau gelangte S e l l e i, wenn er statt Methylenblau Eosin in derselben Dosis und unter den gleichen Versuchsbedingungen anwendete.

Die Symptome sind vielleicht noch etwas intensiver ausgeprägt und auch der Tod tritt etwas früher ein als beim Versuch mit Methylenblau und Kupfer.

In gleicher Weise wurden die Versuche außer mit Cuprum kalium tartaricum mit einigen anderen schweren Metallen bezw. Metallverbindungen vorgenommen z. B. einer Elektrozinklösung [S e l l e i (269)]. Sie gelingen mit den hier angeführten oder mit anderen Farbstoffen.

Sublimat mit Methylenblau — oder Eosinlösung — können zusammen nicht gegeben werden, da sich ein Niederschlag bildet.

Die klinischen Symptome waren im großen und ganzen ähnlich dem Bilde der Anaphylaxie.

Gräfin v. L i n d e n (332) stellte Versuche mit einer Kombination von Kupfer-Methylenblausalzen auf künstliche Nährboden an, wobei sich ebenfalls zeigte, daß diese beiden Komponenten eine ungleich stärkere Wirksamkeit besonders auf Tuberkelbazillen entfalten als der Summe ihrer Einzelwirkungen entspricht. Hierbei trat auch eine ausgesprochene spezi-

fische und elektive Affinität des Tuberkelbazillus und des tuberkulösen Gewebes zu der Kombination Kupfer-Methylenblau zu Tage.

Dem künstlichen eiweißhaltigen Nährboden zugesetzt, wirken Kupfer- und Methylenblausalze auf Tuberkelbazillen noch in Verdünnungen von 1: 1 000 000 wachstumshemmend ein, eine Konzentration, die für andere Spaltpilze nicht mehr giftig ist.

Im Einklang damit steht die günstige Beeinflussung der Tuberkulose im Tierexperiment unter der Kupfer-Methylenblaubehandlung.

Riquoir (228) vermengte verschiedene Stoffe wie Sublimat, Arrhenal, Trypsin mit Methylenblau und erhöhte dadurch die Wirkung dieser Stoffe.

Endlich berichtete Moldovan (174), daß sich die Wirkung des Chinins auf die Zellen von Colpidium colpoda, Trypanosomen (Caderasstamm) Pflanzenzellen (Elodea canadensis) Meerschweinchen und Kaninchen durch Kombination mit verschiedenen Giften darunter Methylenblau, Neutralrot, Trypanrot bei passender Dosierung verstärken, abschwächen oder ganz aufheben lasse. Die Kombination mit anderen Farbstoffen (z. B. Alizarin-G) hatte ähnliche Ergebnisse.

Aus den geschilderten Versuchen geht also hervor, daß erst durch das Zusammenwirken von Anilinfarben und Metallverbindungen toxische Wirkungen erkennbar sind, die bei der Einzeldarreichung gleicher subletaler Dosen der betreffenden Stoffe nicht auftreten. —

Erregung der Epithelelemente zu Proliferationen,

Spezifische Wirksamkeit auf bestimmte Bakterien, Protozoenformen und Gewebszellen,

Variation toxischer Wirkungen von Metallen und deren Verbindungen,

sind gemeinsame Eigenschaften einiger oder mehrere Anilinfarbstoffe. Diese Eigenschaften sind auch die thoretische Grundlage für die praktisch-therapeutische Anwendung des Methy-

lenblaus und des Scharlachrots bezw. von dessen Abkömmlingen.

Deshalb seien zunächst die genannten Farbstoffe in dieser Hinsicht besprochen.

Die therapeutische Anwendung von Methylenblau beruht wohl in erster Linie auf den Arbeiten von Stilling (279). Er gesteht dem Methylenblau, wie den Anilinfarbstoffen im allgemeinen folgende Eigenschaften zu: 1) Ungiftigkeit, 2) leichte Löslichkeit, 3) unbegrenzte Diffusionsfähigkeit, 4) das Unvermögen, Eiweiß zu koagulieren, 5) bakterizide Kraft.

Seine, wenn auch nicht allgemein anerkannte antiseptische Wirkung führten auf Empfehlung von Ehrlich-Guttmann (103) zur Anwendung bei Malaria.

In den Fällen, wo Chinin absolut nicht vertragen wird, ist seine Verwendung besonders indiziert [Röttger (234), Riskin (229), Ollwig (196), Mühlens (179), Noguera (193)] und stellt es zur Zeit den besten Chininersatz dar. [Koch (139), Iwanoff (131), Atkinson (5)].

Dosierung in Kapseln zu 0,1 mehrmals täglich bis zu 1,0 pro die [Koch und Noguera (140)].

Boskowsky (35) empfiehlt bei Schwarzwasserfieber die Kombination von Methylenblau mit kleinen Dosen von Chinin.

Wie erwähnt fand Iwanoff (131), daß das Methylenblau am meisten die Halbmonde angreift, weshalb auch die Indikation seiner Anwendung von diesem Gesichtspunkte aus zu stellen ist.

Ortner (197) rät in gleichem Sinne. Man werde sich seiner auch bei Idiosynkrasien gegen Chinin bedienen.

Das Mittel, das im übrigen viel schwächer wirksam sei, müsse zur völligen Behebung der Malaria noch 8—10 Tage nach dem letzten Anfall gegeben werden.

Ortner (197) verordnet das Methylenblau zur Verhütung der nicht selten während seiner Anwendung auftretenden Dysurie in folgender Weise:

Rp.
Methylen coerul.
Pulv. unc. moschat āā 0,1
M. f. pulv. Dent. tal. dos. No. XX ad caps. amyl.
S. 5—6 Kapseln täglich.

Parenski und Blatteis (201) halten das Methylenblau für ein sehr gutes Antimalaricum, das aber gleich dem Chinin manchmal versagen kann.

Bei Phtisikern sahen die Kliniker im Gegensatz zu seiner sonstigen in dieser Beziehung geringen Wirkung Fieberremissionen von 0,5—0,6.

Sie halten den halbmondförmigen Malariaparasiten gegen Methylenblau ebenso wie gegen Chinin viel resistenter als die endoglobuläre Amöbe. Jedoch wirkt nach ihren Erfahrungen das Methylenblau in diesen Fällen noch besser wie Chinin.

Arneth (4) rät bei Malaria, wenn Schwarzwasserfieber mit dem Fieberanfall verbunden auftritt, Methylenblau mediz. 0,1 8—10 mal täglich (in Kapseln) mehrere Tage zu versuchen.

Romberg (237) verordnet im gleichen Falle Methylen. coerul. pur. 0,2 5 mal täglich in Gelatinekapseln. Er bemerkt allerdings, daß sein Nutzen vielfach bestritten werde.

Pribram (214) sah in den Fällen von Malaria, bei welchen Methylenblau angewendet wurde, keinen durchschlagenden Erfolg.

Strümpell (286) bezeichnet Methylenblau (4—6 mal täglich 0,1 in Gelatinekapseln) bei Malaria als viel weniger zuverlässig wirksam als das Chinin.

Schnirer (252) empfiehlt unter „Malaria" Methylen. coerul. in Kombination mit Pulv. unc. moschatae āā 5—6 Kapseln am Tage à 0,1 Methylenblau.

Nach Kahane (133) wirkt Methylenblau bei Malaria im Vergleich zu Chinin langsamer und versagt manchmal vollständig. Es ist in jenen Fällen, wo Chinin nicht vertragen wird, oder Neigung zu Schwarzwasserfieber besteht, als Ersatzmittel angezeigt in Mengen von täglich 5—6 Kapseln zu 0,1.

Löffler (157) sagt, daß sich als Ersatzmittel des Chinins in der Malariatherapie, wenn auch nicht neben, so doch hinter dem Chinin das Methylenblau einen sicheren Platz erworben habe.

Er empfiehlt es z. B. bei Schwarzwasserfieber zu 0,5—1,0 am Tage.

Binz (27) führt das Methylenblau als Ersatzmittel des Chinins bei Malaria an.

Eichhorst (75) redet ebenfalls dem Methylenblau bei Malaria das Wort. Er verordnet Methylenblau 0,1 in Kapseln zweistündlich 1 Stück evtl. unter Zusatz von Muskatnuß.

Werner (315) schreibt, man solle Methylenblau zu 1 gr. pro die in fraktionierter Dosis geben. Gegen die etwa auftretende Blasenreizung wird gleichzeitig Muskatnuß verabreicht.

Philippi (209) behandelt die mit Lungentuberkulose nicht selten einhergehende chronische Malaria entweder mit Chinin. hydrochlor. oder mit Chinin in Kombination mit Antipyrin und Methylenblau.

Anscheinend mit gutem Erfolg läßt sich Methylenblau intravenös injizieren. In einem ziemlich beträchtlichen Prozentsatz verschwinden die Parasiten aus dem peripheren Blute, wenn auch viel langsamer und weniger prompt als bei der Chininmedikation.

Durch mehrfache Beobachtungen ist erwiesen, daß auch das Methylenblau nicht vor Schwarzwasserfieber schützt.

Auch Jochmann (127) berichtet, daß man in seltenen Fällen nach der Darreichung von Methylenblau Schwarzwasserfieber beobachtet habe. Am besten werde es mit Muskatnuß zusammen in Dosen von 0,2 4—5 mal täglich gegeben, da es allein den Magendarmkanal und die Harnröhre etwas reize.

Nocht (188) erklärt, daß das Methylenblau kein gleichwertiger Ersatz für das Chinin in der Malariatherapie ist. Es wirkt sehr viel langsamer und unsicherer wie Chinin, verursacht übrigens, wenn auch seltener wie dieses, Schwarzwasserfieber.

Am besten gibt man es wie Chinin in mehreren kleinen Einzeldosen (0,1—0,2) über den Tag verteilt bis zur Gesamtdosis von 1,0 g.

Bei Nocht und Werner (189) lesen wir von einer relativen Chininresistenz einiger Malariafälle in Brasilien, wobei sich Methylenblau noch als weniger wirksam wie Chinin erwies.

Hingegen konnte Kothny (336) einen chininresistenten Malariafall vom Tertianatypus durch dreimalige, während des Anfalls vorgenommene intravenöse Injektion von je 0,1 Methylenblausilber, von dem später noch berichtet wird, völligen Plasmodienschwund aus dem Blut erzielen.

Die Temperatur, die nach der ersten Injektion noch angestiegen war, blieb dauernd normal.

Außer bei Malaria wird Methylenblau noch bei folgenden Krankheiten verwendet:

In zwei Fällen von Maltafieber wurde durch Audibert und Rouslacroix (6) nach täglich zwei- bis dreimaligen Methylenblaugaben von 0,05 sofortiger Fieberabfall erzielt.

In dem einen dieser beiden Fälle wurde die genannte Dosis subkutan injiziert.

Auf diese Weise läßt sich nach den genannten Autoren auch anhaltendes Erbrechen sistieren.

D'Oelsnitz (195) und Boinet (32), durch die vorstehenden Mitteilungen veranlaßt, machten ebenfalls bei Maltafieber Versuche, die aber trotz erhöhter Dosis (0,1) zu wenig befriedigenden Resultaten führten.

Auch bei febris recurrens sah Michailow (172) keine Erfolge von Methylenblau.

Anschütz (3) bespricht 1. die Wirkung von Methylenblau in Verbindung mit Chinin auf mit Plasmodium Kochii infizierte Blutzellen, die anscheinend normal, eigenartige, granulierte mäandrische oder baumartig verzweigte Figuren zeigten, deren Bedeutung unbekannt ist.

2. Die Einwirkung von Chinin und Methylenblau und zwar von 1 Teil (1,0: 250,0) Chininlösung und 1 Teil (1,0: 1000,0)

Methylenblau auf 1 Teil Trypanosoma Lewisi-Blut, die sich darin zeigte, daß in dem sich später aufblähenden Zelleib winzige Hohltröpfchen auftraten mit mattem Glanz (Kavulation).

Die Kavula sind wohl besondere Verbindungen von Proteiden und Lipoiden.

Der Periplast hob sich deutlich ab und zeigte an seiner Oberfläche kleinste lipoidartige, etwas fettglänzende Tröpfchen.

3. Den Einfluß von 1 Teil (1,0: 250,0) Chinin und 1 Teil (1,0: 200,0) Methylenblau auf 1 Teil Trypanosoma Brucei-Blut der sich darin zu erkennen gab, daß nach 5—8 Minuten das Karyosom des Kernes, das sich leicht blaugrün färbte, sichtbar wurde. Im Protoplasma der geblähten Trypanosoma tauchten die besprochenen Kavula auf und an der Peripherie des Periplast, der sich deutlich abhob, die geschilderten fettartigen „Lipoidtröpfchen." —

Außer bei diesen parasitären Erkrankungen wurde Methylenblau noch bei folgenden Krankheiten zum Teil mit Erfolg therapeutisch angewandt.

So sah Ortner (198) manchmal bei tuberkulösen Darmgeschwüren Erfolge von Methylen. coerul. (0,1—0,15 kombiniert mit Saccharum evtl. mit Pulv. nuc. moschatae ein- bis mehrmals täglich).

Kahane (133) führt die gleiche Indikation an. Bei den tuberkulösen und unstillbaren Diarrhoen der Phthisiker wurde Methylenblau in Dosen von 0,15—0,2 mit der vierfachen Menge Milchzucker gereicht.

Rénon (223) und Geraud (224) finden gleichfalls Methylenblau in Kombination mit Milchzucker bei den heftigen unstillbaren Diarrhoen der Phthisiker indiziert.

Strauss (284) hat das Methylenblau in Kombination mit Jod hauptsächlich bei Lupus vulgaris und Knochentuberkulose erprobt.

In seinen Versuchen mit Jodmethylenblau stellt er folgendes fest:

Das Mittel wurde in Mengen von 3—10 ccm bei subkutaner Einverleibung gut vertragen.

„Die Injektionen waren meist schmerzlos. Es entstanden niemals Infiltrate und Nekrosen. Das Allgemeinbefinden wurde nie gestört. Nach intravenöser Injektion (1: 1000) trat manchmal ein Schüttelfrost ein, einmal bei einem sehr schweren Kranken ein Kollaps".

Jodmethylenblau läßt sich direkt in und unter die Herde injizieren (2—3: 1000 0,6% Kochsalzlösung).

Auch in Salben bewährte es sich sehr gut. Es beschleunigt die Heilung nicht nur wegen seiner unmittelbaren energischen Einwirkung auf die erkrankten Bezirke.

In Fetten gelöst und mit Lecithin verbunden scheint sein lipoidlöslicher Charakter von besonderer therapeutischer Wirkung zu sein.

Bei ulzerierten Prozessen läßt sich das Mittel auch vorteilhaft zu Pinselungen verwenden.

Innerlich in Geloduratkapseln (0,03 täglich 3 mal) gegeben wurde das Jodmethylenblau vorzüglich vertragen und glatt resorbiert.

Jodmethylenblau verursacht keine klinisch in die Augen fallende Reaktion. Die lupösen Stellen verblassen, ohne daß es zu einer Schwellung und Exsudation käme. Sie werden flacher und dünner. Sie tauchen gewissermaßen im Gewebe unter, das langsam in Atrophie übergeht.

Bei Knochentuberkulose tritt die schmerzhafte Reaktion verbunden mit Temperatursteigerung nach den Einspritzungen gewöhnlich erst am 2. Tage auf und dauert 2—3 Tage. Die schmerzhafte Reaktion ist um so heftiger, je akuter, ausgebreiteter und fieberhafter der tuberkulöse Prozeß ist.

Einspritzungen in die Nähe der Herde vermögen besonders schmerzhafte Reaktionen auszulösen.

Bei umschriebenen tuberkulösen Prozessen und Lupus tritt meist keine Temperatursteigerung ein.

Man beginnt bei fortgeschrittenen, ausgedehnten und fieberhaften Prozessen mit 4 ccm Jodmethylenblau und injiziert steigend und individuell dosierend 2 mal wöchentlich.

Schädliche Nebenwirkungen wurden angeblich nicht beobachtet.

Bei Lupus erythematosus und Sekundärinfektionen versagt das Mittel als Ausdruck seiner ätiotropen Wirkung — wie Strauß meint.

Die Heilwirkung des Jodmethylenblau bei innerer Darreichung wurde verstärkt durch gleichzeitige Injektion von Kupferkaliumtartrat, oder durch Injektion einer Mischung beider Mittel, die auch so im allgemeinen gut vertragen wurden.

Jetzt bedient sich Strauß zur intramuskulären, äußeren Behandlung sowie zur innerlichen Einverleibung und den besonders empfehlenswerten Inunktionskuren ausschließlich eines Präparates, das durch chemische Verbindung des Farbstoffes mit Kupfer und Lezithin lipoidlöslichen Charakter bekommt, wodurch die Ätiotropie des Kupfers noch erhöht und seine örtliche Beiwirkung vermindert werden soll.

Nach Pohl (333) führte die Behandlung der Tuberkulose mit Kupfer und Methylenblau bei seinen Patienten bis jetzt zu negativen Resultaten. Es wurden toxische Nebenwirkungen beobachtet.

Gleichfalls zur Bekämpfung der Tuberkulose haben Edelmann und v. Müller (71) eine 24%ige Silber enthaltende Methylenblau-Silberverbindung versucht.

Dieses Präparat soll wenig toxisch und frei von Nebenwirkungen sein.

Es hat eine starke bakterizide Wirkung und sterilisiert schon bei 1: 160 000.

Die subkutane oder intramuskulöse Injektion soll nur geringe Infiltrate machen.

Man injiziert 0,1—0,4 in 5—20 ccm. Wasser gelöst mehrmals in Abständen von mehreren Tagen.

Edelmann und v. Müller (71) berichten über gute Resultate auch bei allgemeinen Infektionskrankheiten, besonders bei Sepsis und Polyarthritis, ferner bei kroupöser Pneumonie, Pyelitis, Furunkulose, Gonorrhoe, Bubonen u. a. Erkrankungen.

Ausgehend von einer Mitteilung Bredigs (334), wonach die geringe Desinfektionskraft der wässrigen Methylenblaulösung auf der Einzelwirkung seiner Jonen, dem Anion-Chlor und dem Kation, einer starken organischen Base beruht, bewies Roosen (335) experimentell, daß sich durch Herbeiführung einer stärkeren Dissoziation die desinfizierende Wirkung des Methylenblaus erhöhen läßt.

Unterwirft man ungefärbte und mit Methylenblau gefärbte Bakterien z. B. Bact. prodigiosum der Elektrolyse, so zeigt sich, daß die gefärbten Bakterien durch den elektrischen Strom mehr geschädigt werden, wie die ungefärbten, ohne daß dieser Unterschied, wie Kontrollversuche ergaben, durch die Wirkung des Methylenblaus in einfacher wässriger Lösung erklärt werden konnte.

Auch auf chemischem Wege lassen sich die Vitalfarbstoffe in starke Zellgifte umwandeln.

Eine in diesem Sinne zweckmäßige Kombination scheint das Methylenblau und das Quecksilber zu sein, das in Form des Kalomels angewandt wurde.

Diese Kombination von Methylenblau und Kalomel bewirkte eine weitgehende Wachstumshemmung, manchmal völlige Abtötung der Bakterien noch bei solch geringen Dosen, bei welchen die Mittel, jedes für sich allein angewandt, nur unwesentlichen Einfluß in dieser Richtung ausübten.

Roosen denkt sich nun auf Grund der Versuche von Goldmann (96, 97) und der Gräfin Linden (332) die Vorgänge im Organismus so, daß eine gewisse Zeit nach der Injektion des Farbstoffs die Bakterien im Körper gefärbt sind, die Körperzellen dagegen, weil sie entweder den Farbstoff nicht angenommen oder ihn bereits wieder abgegeben haben, ungefärbt sind. Wird nun in diesem Stadium das Quecksilber in den Körper gebracht, so wird an den mit Methylenblau gefärbten Bazillen durch den Hinzutritt des Quecksilbers eine chemische Reaktion im obigen Sinne eintreten, wobei Sublimat entsteht, das dann in statu nascendi seine deletäre Wirkung auf die Bak-

terien ausübt. Die (ungefärbten) Körperzellen hingegen sind nur der weniger toxischen Quecksilberwirkung ausgesetzt.

Die große Affinität des Nervensystems zum Methylenblau ist im Gegensatz zu der physikalischen der übrigen Körperzellen und Bakterien chemischer Natur. Freie Chlorjonen des Methylenblaus sind also nicht mehr vorhanden, das Zustandekommen von Sublimat an Zellen des Nervensystems somit unmöglich, eine Schädigung ausgeschlossen. Diese chemische Bindung zwischen Nervenprotoplasma und Methylenblau ist schon 5 Stunden nach der Injektion so weit fortgeschritten, daß das Methylenblau im Nerven nicht mehr nachweisbar ist. Die Nervenfaser ist infolge der durch diese chemische Reaktion bedingten Konstitutionsänderung leitungsunfähig geworden, worauf die analgetische Wirkung des Methylenblaus beruht.

v. Wassermanns (330, 331) Versuche mit Eosin-Selen haben es wahrscheinlich gemacht, daß Tumorzellen mehr als die übrigen Körperzellen Vitalfarbstoffe aufnehmen und länger festhalten, sich also analog den Bakterien verhalten. Goldmanns (96, 97) Untersuchungen bestätigen diese Annahme für alle vitalen Farbstoffe und zwar unabhängig von ihrer chemischen Konstitution.

Es lag deshalb nahe, zumal nach den Erfolgen Braunsteins (36) mit Jodmethylenblaubehandlung, die Kombination von Methylenblau und Quecksilber therapeutisch auch bei Tumoren zu verwenden, wovon später die Rede sein wird.

Bei Colitis membranacea verwendete Cechetelli-Ippoliti (47) Methylenblau.

Ferner findet es nach Berthier (21) und Dornblüth (67) bei Dysenterie therapeutische Anwendung. Es wird als Klysma zu 0,1—0,2:500,0—1000,0 Wasser gereicht.

Fairise et Jannin (78) raten bei chronischer Dysenterie infolge von Lamblia intestinalis neben leichten Abführmitteln Methylenblaueinläufe zu versuchen.

Reichmann gab Methylenblau bei Cholecystitis.

Fleckseder (85) hat in 7 Fällen von Icterus infectiosus

Methylenblau (0,2 in Gelatinekapseln 3—4 mal täglich) verabreicht.

Der schnelle Rückgang der Krankheitserscheinungen beruht wahrscheinlich auf der keimtötenden Wirkung des Farbstoffes in den Gallenwegen.

Diese Therapie erwies sich auch in Fällen von Ikterus bei Syphilis wirksam.

In einem Fall, wo alle anderen Mittel vergeblich versucht worden waren, ging der Ikterus in kurzer Zeit bis auf minimale Spuren zurück.

Bialobrzeski (26) und Horovitz (116), D'Aulnay (8), Brinet et Trintignau (39), Berlioz (20), Einhorn (76), Althen (2), Robinson (231), Chaleix-Vivre et Kohler (50), Sueur (287), geben als spezifische Indikation akute und chronische Affektionen der Harnwege, katarrhalische und tuberkulöse Entzündungen der Blase, sowie Zystitis gonorrhoica subacuta an.

v. Notthafft (194) empfiehlt Methylenblau innerlich zu 0,1 mehrmals täglich in Pillen und Kapseln bei Zystitis, außerdem bei Morbus Brightii dreimal 0,1 am Tage jeden zweiten Tag aussetzend.

Dornblüth (67), Neustal (186), Rawls (218), Netschajeff (184), geben an, daß Methylenblau bei akuter und subakuter sowie chronischer Nephritis Verwendung findet.

Noguera (192) sah in einem schweren Falle von Nephritis mit starken Oedemen, Ascites und Albuminurie, den er zwei Monate anderweitig behandelt hatte, schon nach der ersten Dosis von 0,1 eine bedeutende Vermehrung der Diurese. Nach dreiwöchiger Medikation (0,1 dreimal täglich) schwanden die Oedeme, und es trat eine wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens ein.

Auch Schindler (248) berichtet von erhöhter Diurese, die er nach Gebrauch des Methylenblaus eintreten sah.

Bei Gonorrhoe werden nach Kahane (133) drei- bis viermal täglich Kapseln zu 0,05 Methylenblau, 1 Tropfen Muskatbutter und 2 Tropfen Sandelöl verordnet.

Nach demselben Autor wird es auch bei gonorrhoischen Erkrankungen der Harnwege angewandt.

Für die Gonorrhoe der weiblichen Genitalien gibt v. Notthafft (194) Vaginaltampons imprägniert mit Methylen. coerul. 10,0, Alkohol 15,0, Kal. caust. 0,20, Aq. dest. 200,0 an.

Bukoemski (45) findet eine 4,5%ige wässerige Lösung in der gynäkologischen Praxis gegen Gonorrhoe vorzüglich.

Nach der Entfernung des Eiters pinselt er täglich oder jeden zweiten Tag Harnröhre, Blasenhals, Blasenhöhle und Vagina mit dieser Lösung aus. Sie wirkt schmerzstillend und bringt die Gonokokken rasch zum Verschwinden.

Bergmann (19) benutzt in dem von ihm zusammengestellten Mittel Deleol das Methylenblau als Prophylaktikum gegen Gonorrhoe.

Saphir und v. Zumbusch (246) behandelten 124 Fälle von vereiterten Bubonen in der Art, daß sie nach einer Stichinjektion den Eiter mittels Bier'scher Saugglocke entfernten und dann 10 ccm der von Edelmann und v. Müller (71) eingeführten Methylenblausilberlösung injizierten. Hierauf wurde für mindestens 48 Stunden ein feuchter Verband angelegt. War beim ersten Verbandswechsel noch seröse Flüssigkeit exprimierbar, so wurde die Höhle noch 2—3 mal mit Methylenblausilber in Abständen von 2—3 Tagen nachgefüllt und die Resorption der noch bestehenden Infiltration durch feuchte Wärme beschleunigt.

Die Autoren kamen zu der Ansicht, daß bei der Behandlung der vereiterten Bubonen, die bei weitem besten Resultate mit Methylenblau-Silber zu erzielen sind.

Nach den Angaben Kahanes (133) findet Methylenblau noch bei Diabetes 1—3 mal täglich zu 0,1 in Gelatinekapseln therapeutische Anwendung.

v. Notthafft (194) stellt seinen Wert bei diesem Leiden in Frage.

Die therapeutische Verwendung des Methylenblau bei Ischias geht auf Klemperer (138) zurück.

Lemoine (151) verwendet es bei Ischias und Ataxie.

Veraguth (302) zählt unter den Arzneimitteln gegen Ischias Methylenblau zu 3—6 mal täglich 0,1 auf.

Auch Eichhorst (75) erwähnt es unter den Spezifica gegen Ischias in subkutanen Dosen von 0,01—0,08. Es leiste jedoch weniger wie die Antirheumatika.

Veraguth und Tilmann (302) geben bei der Behandlung der Ischias die Angaben Klemperers wieder, der Methylenblau 3—6 mal täglich in Dosen von 0,1 verordnet.

Dornblüth (67) bemerkt, daß Methylenblau bei Ischias und hartnäckigen Neuralgieen Verwendung findet.

Nach Skutetzky (272) entfaltet das Methylenblau spezifische antineuralgische Wirkung, welche Wirkung auch Schindler (248), Hughes und Lovlace (119) betonen.

Kahane (133) sagt, daß das Methylenblau als Antineuralgikum und Antirheumatikum hier in maximalen Dosen von 1,0 g empfohlen wurde.

Ehrlich und Leppmann (72) gebrauchen das Methylenblau bei Neuralgieen und Migräne.

Nach Stritzower (285) und Neisser (183) kommt dem Methylenblau haemostatische Wirkung zu.

Bodoni (31), Saizeff und Toporkoff (245), Kahane (133) und Dornblüth (67) sprechen dem Methylenblau beruhigende und hypnotische Eigenschaften zu, die in der Behandlung besonders von Geisteskranken nützlich sind. Als Beruhigungsmittel wird es subkutan zu 0,03—0,09 gegeben, als Hypnoticum intramuskulär zu 0,08—0,1 (Bodoni 31).

Binz (27) gibt Methylenblau als Beruhigungsmittel bei Kopfschmerz an, Dornblüth empfiehlt es bei Hysterie und chronischem Kopfschmerz.

Zu diagnostischen Zwecken, um die Permeabilität der Nieren zu prüfen, wird Methylenblau von Pedenko (206) und Fischer (82) angewandt.

Dubar (69) macht aus praktischen Gründen einen Zusatz von Methylenblau zu den für Lokalanästhesie üblichen Lösungen, wodurch das anästhesierte Gebiet mit Ausnahme der Muskulatur überall selbst durch eine Jodaufpinselung hin-

durch scharf abgegrenzt werde. Die Tampons würden kaum gefärbt, da das Methylenblau nicht aus der Wunde ausfließe.

Als Beispiel eines Rezeptes für ein derartiges Lokalanästhetikum gibt er an:

Novocaini 1,0,
Methylen coerul. 0,005,
Aq. dest. 10,0.

Lokal findet Methylenblau Verwendung:

bei Ozaena [Bonnet (33), Jankau (124) und Dornblüth (67)] zu Nasenspülungen,

bei Otitis media suppurat chron. und den übelriechenden Otorrhoeen des Kindesalters, indem man 15—20 Tropfen einer 0,2%igen Lösung lauwarm in den Gehörgang einträufelt, wodurch die Eiterung und der Geruch vermindert werden. [Gautier (91), Dornblüth (67), Kahane (133), Jankau (124)]; bei infektösen Ophtalmieen [Rollet (236), Dornblüth (67), Kahane (133)] wird es subkonjunktival eingespritzt; bei den Augenkomplikationen durch Variola [Painblau - Taconnet (200), Combenale - Delé-arde (55), Kahane (133)]; bei sonstigen verschiedenartigen Augenkrankheiten [Stilling, Courmont (58)].

Matthes und Garrè (165) sahen bei Leukoplacia oris manche Erfolge, wenn sie Methylenblau nach vorheriger Kokainisierung und strenger Lokalisation als Aetzmittel anwandten. Jocqs empfiehlt bei diesem Krankheitsbild fortgesetzte Pinselungen mit 30%igem Methylenblau, das bei oberflächlichen Erosionen zweifellos günstig wirke. Als reines Pulver wird es bei Stomatitis ulcerosa [Dornblüth (67)] aufgestreut, Chauffard und Siredey (51) behandeln außer der genannten Affektion Angina Vincenti mit Methylenblau. Sie bestreuen die erkrankten Teile einmal am Tage mit dem Pulver und entfernen den Ueberschuß durch Ausspülen.

Auch Rolleston (235) behandelt Angina Vincenti mit Methylenblau.

Sehr günstige Wirkungen wurden erzielt speziell bei der Stomatitis mercurialis [Seifert (263), Gebert

(93), Chauffal (52), Simonin (271), Lassar (147), Mazzolani (167), Rajat (216), Nagelschmidt (180)]; dieser betont speziell die austrocknende und sekretionsbeschränkende Wirkung.

Hébert und Lamoureux (106) heben den raschen Erfolg, den sie mit Methylenblau hatten, besonders hervor und bemerken noch, daß in einigen Fällen die Quecksilberkur gar nicht ausgesetzt werden mußte, ohne daß der Heilungsprozeß der Stomatisis beeinträchtigt wurde. Bei Albuminurie ist diese Behandlungsweise kontraindiziert.

Bei Diphtherie bestäubte Grünwald (100) die erkrankten Partieen und sah so allmählich Heilung eintreten. Kasem-Beck (134) brachte Methylenblau in wässeriger Lösung (1:9) 2—3 mal täglich auf die erkrankten Stellen. Bei diphtherischen Belägen des Rachens, des weichen Gaumens, des Schlundes, sowie in einem Fall des Kehlkopfes, sah Verfasser gute Resultate vom Methylenblau in Verbindung mit 0.003—0,005 Pilocarpin.

Balzer (9) verwandte bei zwei Lupusfällen, unter wesentlicher Besserung, eine $^1/_2$%ige Methylenblaulösung, die er auf die erkrankten Stellen aufpinselte.

Auf Grund theoretischer Erwägungen hat Kahane (133) das Methylenblau in Kombination mit Chinin und arseniger Säure bei Karzinomen und Syphilis empfohlen.

Chachlow (49) führt aus, wie die Leukobase des Methylens, das Leukomethylenblau indem es intravital in den Zellkern eindringe und gierig den für die Zellteilung notwendigen Sauerstoff an sich reiße, im Kampf gegen die bösartigen Neubildungen geeignet sei, zunächst eine Degeneration und schließlich den Tod der pathologischen Zelle herbeizuführen, wenn es in geeigneter Dosis appliziert werde.

Es handelt sich also um eine Art der Erstickung pathologischer Zellen und Gewebsbildungen, wie sie das Leukomethylenblau auch bei niedersten tierischen Organismen im Experiment hervorrief.

Eine Kombination von drei, ihren physikalisch-chemischen

Eigenschaften nach verschiedenen Stoffen, das Selenjodmethylenblau wurde von Braunstein (36) in der Therapie der Karzinome verwendet.

Diesen Versuchen, maligne Tumoren beim Menschen chemotherapeutisch zu beeinflussen, liegt ein auf die Krebszelle spezifisch einwirkender Stoff, das Selen, zu Grunde. Im kolloidalen Zustande steigert es schon an und für sich, wie alle Kolloide der Schwermetalle die autolytischen Vorgänge.

Als Transportmittel dient das gänzlich ungiftige Methylenblau, welches infolge seiner Rolle, die es bei der vitalen Färbung spielt, auch seinerseits auf den Kern der Krebszelle einen verderblichen Einfluß auszuüben vermag.

Endlich wurde zum Selen und Methylenblau noch das Jod hinzugesellt, das einerseits zu den Krebszellen ebenfalls eine starke Affinität besitzt und andererseits im Organismus die autolytischen Prozesse unzweifelhaft steigert.

18 Krebskranke erhielten im Verlauf von etwa $^3/_4$ Jahren insgesamt 215 intravenöse Injektionen von Elektroselen. Gleichzeitig bekamen die Patienten per os oder per rectum Jodmethylenblau. 2 Patienten (Oesophaguskarzinom bezw. Mammakarzinom) erhielten zur Kontrolle nur Jodmethylenblau ohne Seleninjektion. Irgend welche Veränderungen waren bei diesen Kranken während der Beobachtungszeit von zwei Wochen nicht zu bemerken.

Nach der ersten oder zweiten intravenösen Injektion von Elektroselen zeigen sich bei den meisten Patienten heftige Reaktionen (Schüttelfrost, Anstieg der Temperatur bis zu 39° mit nachfolgendem Schweißausbruch). Gleich nach der Infusion gaben viele Patienten eine Schmerzempfindung im Tumor an.

Die 3. Injektion ist meist von keiner reaktionären Erscheinung mehr gefolgt.

In fast sämtlichen Fällen konnte eine Verringerung bezw. ein Schwinden der Schmerzen, Besserung des Allgemeinzustandes und in vielen Fällen eine Zunahme des Körpergewichts konstatiert werden. Objektiv waren ein Schwinden des As-

zites, Kleinerwerden der Geschwülste, eine größere Beweglichkeit derselben und eine Verringerung der befallenen Lymphdrüsen zu vermerken.

Braunstein glaubt sich angesichts dieser, wenn auch teilweisen und in einigen Fällen nur temporären Erfolge, die in solch schweren inoperablen und weit vorgeschrittenen Fällen erzielt wurden, berechtigt, die in Rede stehende Behandlungsmethode für beachtenswert zu halten.

Der Autor rät zu dieser Therapie als Ergänzungskur zum chirurgischen Eingriff, um Rezidive nach der Operation zu verhüten.

Roosen (335) gelang es trotz der schwierigen Versuchsbedingungen bei der Maus durch intravenöse Injektion von Methylenblau und nachfolgender subkutaner Kalomelinjektion in allen Fällen, mindestens eine deutliche Erweichung von Tumoren (Karzinomen und Sarkomen) zu erzielen.

In dem Maße, in dem die intravenöse Injektion von Methylenblau gelang, stieg die Zahl der völlig zerstörten Tumoren.

Mit Bezug auf die therapeutische Verwendung dieser Methode beim Menschen fallen alle Bedenken weg, da es sich um die Anwendung erprobter Mittel handelt. Gibt man das Quecksilber erst dann, wenn das im Tumor nicht gebundene Methylenblau den Körper verlassen hat, was sich durch die Färbung des Harns konstatieren läßt, so ist jede Möglichkeit einer Gefahr beseitigt.

Jacobi (120) empfiehlt das Methylenblau bei inoperablen Karzinomen (der Leber, der Harnwege, des Netzes usw.) wo es zwar keine Heilung bringe, aber doch gute Dienste leiste.

Er dosiert: 0,1 pro die in dosi refracta und allmählich bis 0,2—0,3 steigend.

Lewin (153) hält diese Verordnung ebenfalls für erfolgreich, besonders zur Verhütung von Rezidiven.

Riquoir (228) will infektiöse Krankheiten und angeblich auch Karzinome durch Methylenblau geheilt haben.

Tuffier (298) bespricht die Erfolge durch die Injektion von Methylenblau bei inoperablen Karzinomen.

Nach Dornblüth (67) wurden 0,05 in Wasser gelöst subkutan bei Krebs injiziert.

Außerdem dient es als reines Pulver zum Bestreuen zerfallender Krebsgeschwüre.

Dornec (66) appliziert Methylenblau auf ulzeröses Gewebe, nachdem er dieses mit dem Galvanokanter oder durch Chromsäure geätzt hat.

Ferner wird Methylenblau noch empfohlen bei Noma [Kostuerin (143)] bei Pruritus vulvae et vaginae [Madden (162)], bei Intertrigo in Form einer 2%-igen Salbe [Stark (277)] zur Sterilisierung der Scheide bei Gebärenden zum Schutze des Neugeborenen gegen Augenblennorrhoe [Pazzi (205)], bei tuberkulösen Abszessen und Knocheneiterungen [Nauverts et Chancel (182)] bei chronischen Mandelentzündungen [Moir 173)], bei Epitheliom der Haut [Dornec (66)] und der Zunge [Nichols (187)].

In einem Fall von kongenitaler Halszyste verwandte Ruysch (242) Methylenblau.

De Beurmann (22) gibt an, daß er bei Orientbeule (Leishmaniosis ulcerosa cutis) nach der Entfernung des Detritus mit Umschlägen von Methylenblaulösung behandeln wolle.

Wenyon (313) berichtet von einem Fall von Leishmeniosisgeschwüren, die unter der Behandlung mit Methylenblau und der Einspritzung von abgetöteten Leishmaniosiskulturen innerhalb eines Monats abheilten.

v. Petersen (208a) rät zur Nachprüfung dieser Behandlungsart, da er sich von ihr Erfolg verspricht.

Bei der internen Anwendung wird Methylenblau durch die Nieren ausgeschieden, weshalb der Harn stets grün bis dunkelblau gefärbt ist. [Guttmann und Ehrlich (103), Röttger (234)].

Der Stuhl wird durch die innerliche Darreichung ebenfalls blau gefärbt [Riskin (229), Röttger (234)].

Als Nebenwirkung kamen bei der inneren Verabfolgung zur Beobachtung: Strangurie, Nieren- und Blasenschmerzen, [Klemperer (138), Riskin (229), Röttger (234), Guttmann und Ehrlich (103) u. a.]. Schmerzen im Epigastrium, Uebelkeit und Erbrechen, [Klemperer (138), Riskin (229), Saizeff und Toporkoff (245)] endlich Parästhesieen und Schwindelgefühl [Schindler (248)].

Bei den sehr schmerzhaften subkutanen Injektionen kam es trotz grösster Asepsis zu Infiltrationen der Einstichstellen [Riskin (229)].

Chemisch ist das Methylenblau Tetramethylthionium hydrochloricum [Skutetzky (272)]. Es bildet grüne Kristalle, die leicht in kaltem oder heißem Wasser und schwer in Alkohol löslich sind.

von Jaksch (123) schreibt, daß das Methylenblau durchaus kein indifferenter Körper ist, und daß bei seiner Verwendung die größte Vorsicht am Platze sei.

Evtl. führt es zu Diarrhoeen, Muskelzuckungen, Schwindel und Delirien.

In klinisch ähnlich gelagerten Fällen hat man statt des Methylenblau das Methylviolett (Pyoktanin) verwendet.

Nach Riedels Bericht (227) besteht das Pyoktaninum coeruleum im wesentlichen aus dem salzsauren Salz des Pentamethyl-p-Rosanilins und demjenigen des Hexamethyl-p-Rosanilins. Es bildet ein blaues kristallinisches, in Wasser und Weingeist lösliches Pulver. Verwendet wird es wie Pyoktaninum aureum. Dieses besteht hauptsächlich aus dem salzsauren Imidotetramethyldiparamidodiphenylmethan. Es ist ein goldgelbes, in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser und Alkohol leicht lösliches Pulver.

Das Methylviolett ist ein den Digitalisglykosiden nahestehendes Herzgift, welches systolischen Herzstillstand bewirkt.

Die Versuche Führers (88) ergaben, daß im akuten Vergiftungsversuch keine nennenswerten Mengen von Methylviolett im Organismus des Frosches zerstört werden.

Das Methylviolett haftet sehr stark am Orte der Applikation und dringt von hier nur sehr langsam weiter. Wo es bei seinem Vordringen (Herz) in genügender Konzentration hingelangt, äußert es seine lokale deletäre Wirkung. [Führer (326)]

Zusatz von Glyzerin zu der Farbstofflösung steigert die Resorptionsgeschwindigkeit und führt demgemäß schnelleren Herzstillstand herbei.

Zusatz von Alkohol verringert die Resorptionsgeschwindigkeit.

Trotzdem tritt der Herzstillstand schneller und bei geringeren Dosen von Methylviolett ein, als bei der wässrigen Farbstofflösung.

Diese Erscheinung beruht wohl auf einem Synergismus des Alkohols mit dem Methylviolett.

Die Ergebnisse Führers wurden durch Sluyterman (273) bestätigt.

Therapeutisch hat Lustwerk (327) das Pyoktanin bei kardialem Aszites selbst dann noch wirksam gefunden, wenn Digitalis und Strophantus versagten.

Es wird in der Augenheilkunde bei Krankheiten der Konjunktiva und Kornea in 0,1—1,0%igen Lösungen angewandt.

Bei Gonorrhoe dient eine 1—2% Lösung zu Injektionen.

Auf Geschwüre verwendet man 0,5%ige Lösungen, bei Karzinomen 5—12 ccm einer 1%igen wässrigen Lösung zu interstitiellen Injektionen.

Auf eiternde Wunden wird das Mittel als Streupulver oder in Form von Stiften gebracht, welche mit Wasser befeuchtet und dann auf der Wunde verrieben werden.

Für durchgeriebene Stellen und nässende Ekzeme dient 2—5%iges Streupulver (Riedels Bericht).

Außer in Lösungen, Streupulvern und Stiften gibt Kahane (133) an, daß es bei Behandlung von Wunden, Geschwüren, Erkrankungen der Schleimhäute, syphilitischen Affektionen

und Neubildungen auch als 0,1%ige Verbandwatte verwendet wird.

Pyoktaninquecksilber ist ein violettes in Wasser schwer lösliches Pulver, das in ½%igen wässrigen Lösungen bei Gonorrhoe verwendet wird.

In Lösungen von 1,0: 100,0 Seifenspiritus wird es bei Favus angewandt, bei Verbrennungen dient es mit Amylum āā als Streupulver, zur Wundbehandlung wird es in Form von Gaze gebraucht.

Bresgen (37) hat das Pyoktanin wohl am wärmsten empfohlen. Er benutzt es bei Affektionen der Nase und des Larynx, besonders bei den oberflächlichen tuberkulösen Geschwüren mit außerordentlichem Erfolg.

Scheinmann (247) empfiehlt bei tuberkulösen Larynxgeschwüren statt Milchsäure die mildere und schnellere Behandlung mit Pyoktanin.

Die Ulzerationen wurden schon nach 2 Tagen blasser und gingen schnell zurück.

Unter seiner Anwendung erfolgte nach Operationen eine sehr schnelle Ausheilung.

Scheinmann ging bei der Applikation des Pyoktanins so vor, daß er eine Kupfersonde erhitzte und in das Pyoktaninpulver tauchte. Das Methylviolett entfärbte sich hierauf und haftete an der Sonde, womit er nun die zu behandelnden Stellen bestrich.

B. Fränkel und Heryng bestätigten die Erfolge Scheinmanns.

Schröder-Blumenfeld (257) sind der Ansicht, daß das Pyoktanin mit Unrecht etwas vernachlässigt werde.

Wo Milchsäure und andere Mittel sich nach längerer Anwendung unwirksam erwiesen, sah Blumenfeld nach Einreibung von Pyoktanin bei Larynxtuberkulose noch einen Erfolg.

Heryng (111) hebt in Uebereinstimmung mit Bresgen hervor, daß das Pyoktanin geeignet ist, nicht nur infektiöse entzündliche Rachen- und Mandelentzündungen aufs günstigste

zu beeinflussen, ja sogar zu koupieren, sondern, was wichtiger ist, es vermag nach blutigen oder galvanokaustischen Operationen in der Nase, im Rachen und im Kehlkopf einer entzündlichen Reaktion mit allen ihren Folgen, wie Schwellung, Schmerz, Eiterung vorzubeugen.

Hopmann empfiehlt bei Leukoplakia oris nach dem Bestreichen mit Ferripyrinlösung die Applikation von Methylviolett.

Stilling (279) weist auf die hohe Bedeutung des Pyoktanins als antiseptisches Mittel im allgemeinen hin. Im Gegensatz zu den anderen bekannten Antisepticis, wie z. B. Sublimat, besitzt es den Vorzug, heilend und nicht nur prophylaktisch zu wirken, da es die pathogenen Bakterien abtötet, ohne gleichzeitig Eiweißstoffe zu fällen.

Er glaubt, daß nur die intensive Färbekraft des Pyoktanins die Ursache ist, daß die seither üblichen Antisepticis nicht schon längst von ihm aus der Therapie verdrängt wurden.

In der Tierheilkunde werden eiternde Wunden, wenn sie nur vollständig zugänglich sind, unter Behandlung mit Pyoktanin wie mit einem Schlage geheilt.

Auch Jessner (126) glaubt, daß sich Pyoktanin wegen seiner färberigen Kraft wenig als Antisepticum eingeführt habe.

Allein zur Injektion in maligne Neubildungen wären Pyoktaninlösungen (1: 1000—1: 300) zu prüfen. Ferner könne man es (2% mit Talcum) zum Bestreuen der Neubildungen benutzen, sobald offene Geschwüre daraus geworden seien.

Maligne, nicht operable Geschwülste (Sarkome) wurden durch Injektionen von Pyoktanin in die Geschwulstmassen zur Verkleinerung gebracht resp. geheilt [Hellat (109), Perman (208), Masucci (164), von Mosetig-Moorhof (178)].

v. Winiwarter (321) spricht unter palliativer Behandlung inoperabler Hautkrebse von den recht guten Diensten, die das Pyoktanin bei stark wuchernden Granulationen leistet und bedauert nur, daß es die Wäsche „furchtbar verschmiere".

Katzenstein (136) sah bei Nebenhöhleneiterungen der

Nase und Patrzek (203) bei chronischen Ohreiterungen keinen Erfolg.

Lincoln (156) hingegen schreibt dem Pyoktanin bakterizide Wirkung zu in der Verwendung bei Siebbeineiterungen und Ulcerationen am septem narium.

Bei follikulärer Angina und bei Diphtherie hatten Coomes (56), Höring (113), Fischer (82), Lincoln (156), bei Soor Taube (290) zufriedenstellende Erfolge zu verzeichnen. Jankau (124) und Kellerer (137) empfehlen Lösungen von 0,5: 1000,0 zu Inhalationen bei Larynxkrup.

Heimann (108) vermochte idiopathischen Ptyalismus durch täglich zweimalige Pinselungen der Mundschleimhaut mit einer Lösung von 1,0: 1000,0 zu heilen.

v. Notthafft (194) bemerkt noch, daß früher Methylviolett zur Blasendesinfektion bei Cystitis in Form von Injektionen (1—2 %), die keine Schmerzen verursachten, angewandt worden sei.

Leber und Prowazek (149) verwendeten bei einer infektiösen Bindehautentzündung, von ihnen Eptheliosis desquamativa genannt, Pyoktanin, Neuinfektionen konnten meist durch Einträufelung von Pyoktaninlösung 1,0: 100,0 oder 1,0: 1000,0 günstig beeinflußt werden.

Wie dem Methylenblau, so redet Ortner (197) der probeweisen Verwendung von Methyviolett bei Morbus Brightii acutus das Wort (0,1 dreimal täglich in Oblatenkapseln).

Bei der Anwendung von Methylviolett denkt Ortner daran, daß es vielleicht die Albuminurie reduzieren könnte.

Nach Tappeiner (292) gehört Methylviolett zu den Mitteln, die analog den organischen Arsenikalien auf die Trypanosomen in der Weise wirken, daß entweder ihre Fortpflanzung geschädigt wird, was bei ihrer kurzen Lebensdauer einer vollkommenen Desinfektion gleich kommt, oder, daß im Körper des Patienten aus den im Reagenzglas völlig unwirksamen Mitteln eine wirksame Substanz wird.

In toxikologischer Beziehung kann Pyoktanin, coerul. ähnlich wirken wie Malachitgrün.

Uebrigens bleibt es unentschieden, inwieweit diese Farben und inwieweit andere Gifte, welche bei der Fabrikation verwendet werden wie Blei, Arsen, Cadmium bei diesen Wirkungen in Betracht kommen (von Jaksch 123).

Aus dem Methylviolett entsteht durch Methylierung das Methylgrün, welches sich zu diesem chemisch und pharmakologisch wie das Curin zum Curarin verhält (Führer 326).

Therapeutisch ist es nicht erwähnenswert.

Vielleicht, daß seine Affinität zum Nuklein, wodurch es dieses in distinkter Weise von anderen saueren Eiweißkörpern unterscheidet [Unna und Gans (344)] ihm in Zukunft eine Bedeutung in therapeutischer Hinsicht verleiht.

Wirksamer wie Methylenblau und Methylviolett hat sich die Blaulösung Seiferts (264—267) erwiesen.

Zuerst bestand sie aus einer wässrigen alkalischen Methylenblaulösung nach Löffler. Jetzt wird unter diesem Namen eine Mischung von Methylenblau mit Methylviolett verwendet, welche Seifert durch einen Zufall als besonders wirksam fand.

Die Blaulösung wird bereitet, indem man aus einer konzentrierten alkoholischen Stammlösung von Methylenblau und einer solchen von Methylviolett eine konzentrierte wässrige Mischung, die mehr nach violett als nach blau schimmert, herstellt.

Die Lösung ist dann zum Gebrauche fertig.

Seifert (265) gibt seine Erfahrungen bei den krankhaften Veränderungen der Haut wieder, die er durch Blaulösung zu beeinflussen suchte.

Seine Hoffnung, durch fortgesetzte Applikation solcher Lösungen auf die äußere Haut parasitäre Erkrankungen, z. B. Pityriasis versicolor, zum Verschwinden zu bringen, hat sich nicht erfüllt, wohl aber läßt sich dadurch die Ausbreitung der Krankheit in augenfälliger Weise feststellen.

Ob durch eine Vorbehandlung mit Blaulösung bei der Pi-

tyriasis versicolor etwas wesentliches gewonnen wurde für eine Nachbehandlung mit 3%iger Chrysarobin-Traumaticinsalbe will Seifert dahingestellt sein lassen. Auffallend war nur, daß bei einer über den ganzen Rumpf, die Ober- und Unterextremitäten ausgebreiteten Form unter einer derartig kombinierten Behandlung die Pityriasis versicolor in kurzer Zeit, etwa in 14 Tagen, beseitigt werden konnte und nach einem Jahre nur an ganz vereinzelten Stellen sich wieder zeigte.

Besonders interessant war die austrocknende entzündungs- und juckreizmildernde Wirkung bei manchen Ekzemformen. Seifert sah, daß die hartnäckigen, nässenden Ekzeme hinter den Ohren (bei kleinen Kindern) und die ebenso hartnäckigen, nässenden Ekzeme in den Schenkel-Kniegelenksbeugen, sowie in der Analgegend durch die tägliche Behandlung mit Blaulösung in der günstigsten Weise beeinflußt werden.

So heilte bei einem Herrn, der sich zwei Jahre lang unter Behandlung der bekanntesten Dermatologen mit einem Analekzem herumgequält hatte, innerhalb 14 Tagen der Prozeß völlig aus.

Nach den guten Erfahrungen, die Seifert mit der Blaubehandlung bei Sykosis der Oberlippe gemacht hatte, behandelte er auch nach Möglichkeit die Ekzeme an der Nase und der Oberlippe und die diesen nahestehende Sycosis coccogenica (vulgaris) mit Blaulösung und sah einen so raschen Erfolg wie noch von keiner anderen Behandlungsmethode.

Auch bei Panaritien und bei nach durch Blasenbildung irgend welcher Art freigelegtem, nässendem Papillarkörper macht sich die austrocknende Wirkung der Blaulösung in der günstigsten Weise bemerkbar.

Was die Wirkung der Blaubehandlung auf die Schleimhäute anlangt, so sah Seifert guten Erfolg bei chronischen Mittelohreiterungen und er war überrascht über die lange Zeit, welche der Farbstoff im Gehörgang verweilt.

Dagegen war von irgend welchen Erfolgen der Blaubehandlung bei Eiterungen in den Nebenhöhlen der Nase nicht zu berichten.

Hingegen redet Seifert der Blaubehandlung bei einer nicht unbeträchtlichen Zahl von Erkrankungen der Mundhöhle das Wort.

Binnen weniger Tage verschwindet unter dieser Behandlung der Soor. Dabei nehmen die Soorflecken in intensivster Weise den Farbstoff auf, so daß man an der Färbung auch die kleinsten, dem Auge kaum oder garnicht sichtbaren punktförmigen Primäreffloreszenzen zu erkennen im Stande ist.

Bei Stomatitis mercurialis gibt es eigentlich kein besseres Mittel als die Blaubehandlung; es empfiehlt sich, die bekanntlich sehr schmerzhaften merkuriellen Geschwüre erst mit Kokain zu pinseln und dann erst die Blaulösung mit dem Wattepinsel aufzutragen, weil die Farblösung einiges Brennen nicht nur auf der Schleimhaut, sondern auch auf der äußeren Haut verursacht. Die Pinselung kann täglich vom Arzt oder vom Patienten vorgenommen werden.

Etwas weniger auffällig ist die günstige Wirkung auf aphthöse Geschwüre, [Brühl (343)] wenn auch nahezu ebenso gut als beim Bestreichen derselben mit Argentum nitricum.

Es mag hier eingeschaltet werden, daß es sich bei den verschiedenartigen Erkrankungen der Mundschleimhaut empfiehlt, vor der Applikation der Blaulösung die anhaftende Schleimschicht mit einem Wattepinsel zu entfernen, weil durch eine solche der Farbstoff weniger leicht auf die erkrankte Stelle eindringt.

Recht zufriedenstellend sind die Erfolge der Blaubehandlung bei tuberkulösen Geschwüren der Mund-Rachenschleimhaut, entweder mit oder ohne Aetzung mit Milchsäure, Dianol oder Parachlorphenol, zumal man den Patienten die täglich zweimal vorzunehmende Applikation der Blaulösung, soweit es sich um Patienten handelt, die nicht ganz regelmäßig zur Konsultation kommen können, überlassen kann.

Ganz besonders instruktiv war ein Fall, der einen jungen Kaufmann betraf, bei welchem die Diagnose Syphilis gestellt, und eine ganz energische Hg-Kur eingeleitet worden war. Unter dieser Behandlung breitete sich der Prozeß immer weiter aus.

Bei der ersten Untersuchung fanden sich oberflächliche Ulzerationen an der Lippen-, Wangen- und Zungenschleimhaut, daneben aber an den verschiedensten Stellen, nicht nur in nächster Nähe der Ulzerationen in die Schleimhaut eingesprengt zahllose miliare Tuberkelknötchen. Fortgesetzte Aetzung (zweimal in der Woche) mit Dianol oder reiner Milchsäure und direkt darauf und in den Zwischentagen Auftragen der Blaulösung, brachte innerhalb von zwei Monaten die Tuberkulose der Mundschleimhaut vollständig zur Heilung.

Auch die nicht gerade häufig vorkommenden Formen von Papillitis lingualis und Glossitis superficialis chronica werden durch tägliche Einpinselungen mit Blaulösung, wie Seifert sich an einer Anzahl von Fällen überzeugen konnte, auf das günstigste beeinflußt.

Lewies (152) publiziert einen Fall von Larynxtuberkulose, der unter alleiniger Anwendung von Blaulösung als vollständig geheilt entlassen werden konnte.

Die Stimme war heiser, das linke Stimmband gerötet und im hinteren Drittel verdickt.

Es wurde täglich Blaulösung appliziert. Die Stimmbänder wurden völlig normal und die Stimme klar.

In den folgenden Krankengeschichten wird dargetan, wie außerordentlich wirksam eine Behandlung mit Blaulösung in Fällen von Tuberkulosis laryngis, Lupus und verschiedenen Erkrankungen der Zunge und des Mundes war.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß eine ganze Reihe von Patienten sich bei dem poliklinischen Betrieb dann der ärztlichen Beobachtung entzog, wenn ihre Leiden so weit gebessert waren, daß sie es nicht mehr für nötig fanden, den Arzt weiter zu konsultieren.

3. II. 10. V. Simon, Kutscher, 29 J.

Anamnese: Seit 2 Jahren Husten.

Status: Patient ist mittelgroß, blaß, schlecht genährt. Stimme etwas belegt.

Pulmones: Die rechte Lunge zeigt ausgedehnte Infiltrationen (III. Stad.) Die linke Lunge ist weniger ergriffen. (II. Stadium.)

Larynx: An dem freien Rand der Epiglottis zeigt sich ein eigenartiges, flaches Infiltrat. Das Innere des Larynx ist normal.

Diagnose: Wahrscheinlich tuberkulöses Infiltrat.

Therapie: Die infiltrierte Partie wird mit der Alexanderschen Guillotine abgetragen.

Die Blutung und Schmerzempfindung war gering. Der Patient wurde nun täglich mit Blaulösung behandelt und konnte am 3. III. 1910 völlig geheilt, mit Bezug auf sein Halsleiden entlassen werden. Die histologische Untersuchung der exzidierten Partie bestätigte die Diagnose Tuberkulose.

3. III. 11. H. Betty, 21. J.

Anamnese: Patientin klagt über „böse Zunge". Sie empfindet an der Zunge einen brennenden Schmerz, besonders bei Gewürzen und sauren Speisen.

Status: Gutes Allgemeinaussehen.

Mund- und Mund-Rachenhöhle: Ueber den größten Teil der Zungenoberfläche ausgebreitet, gerötete mit einem weißlichen doppelkonturierten Rand umgebene Flecken.

Diagnose: Lingua geographica.

Therapie: Die Zunge wird mit Wasserstoffsuperoxydlösung abgespült, dann mit Watte abgetrocknet. Hierauf wird Blaulösung aufgetragen, die anfangs kurze Zeit etwas brennt. Patientin nimmt die Pinselung mit Blaulösung selbst vor.

10. IV. 11 wird konstatiert, daß Patientin keine Beschwerden mehr hat. Die Kreise sind kleiner geworden und sind nicht mehr rot. Ihr Epithelsaum ist dünner geworden.

20. V. 12. K. Magdalena, 59 Jahre.

Anamnese: Patientin hat seit langer Zeit Schmerzen an der Zunge.

Status: Patientin ist mittelgroß und mittelkräftig.

Mund- und Mund-Rachenhöhle: Die Zungenoberfläche ist stark gerötet. Die Papillae fungiformes an den Seitenrändern sind vergrößert. Aus den Tonsillen lassen sich übelriechende Konkremente auspressen.

Diagnose: Glossitis superficialis chronica, Angina lacunaris chronica.

Therapie: Die Tonsillen werden mit Wasserstoffsuperoxydlösung ausgespritzt. Die Zunge wird mit Blaulösung gepinselt.

11. VII. 12. Die genannte Behandlung wurde mehrmals wiederholt. Die Beschwerden an der Zunge sind völlig zurückgegangen. Die Zungenoberfläche ist nicht mehr abnorm gerötet, die Papillae fungiformes treten jedoch noch stark hervor.

4. IX. 11. B. Jos, 11 Jahre.

Anamnese: Schmerzen am Zahnfleisch und der Zunge seit vier Tagen.

Status: Patient ist groß und kräftig. Foetor ex ore.

Mund- und Mundrachenhöhle: Am weichen Gaumen, an den Seitenrändern und an der Spitze der Zunge aphthöse Ulzera, einzelne auch an der Wangen- und Lippenschleimhaut.

Diagnose: Stomatitis aphthosa.

Therapie: Pinselung und Spülung mit Wasserstoffsuperoxydlösung. Anaesthesie mit Kokain, nachfolgend Pinselung mit Blaulösung. Patient wurde bis 12. IX. 11 jeden zweiten Tag behandelt und konnte an diesem Tag völlig geheilt entlassen werden.

3. V. 12. R. Kuni, 8 Jahre.

Anamnese: Seit 3 Tagen klagt das Kind über Schmerzen im Mund.

Status: Gut entwickelt. Foetor ex ore.

Mund- und Mundrachenhöhle: Zahlreiche Aphthen an Zunge, Oberlippe und Gaumen.

Diagnose: Stomatitis aphthosa.

Therapie: Pinselungen und Spülung mit Wasserstoffsuperoxydlösung. Nach Kokainisierung Pinselung mit Blaulösung.

Am 12. V. 12 konnte die Patientin als völlig geheilt entlassen werden.

18. VII. 12. Sch. Anna, Dienstmädchen.

Anamnese: Schmerzen im Mund seit 4—5 Tagen beim Essen.

Status: Allgemeinaussehen: groß, kräftig. Foetor ex ore.

Mund- und Mundrachenhöhle: An den Seitenrändern der Zunge, an der Schleimhaut der Lippen, der Wangen, des Gaumens, der Gaumenbögen, zahlreiche größere und kleinere, aphthöse Geschwüre. 1 Aphthe am Rand der Epiglottis.

Diagnose: Stomatitis aphthosa.

Therapie: Ausspritzen des Mundes mit Wasserstoffsuperoxydlösung. Kokainisierung und nachfolgende Pinselung mit Blaulösung.

19. VII. 12. Patientin fühlt sich etwas besser. Die Schmerzen und der foetor ex ore sind geringer. Die gleiche Behandlung wird fortgesetzt.

25. VII. 12. Patientin wird geheilt entlassen.

11. IX. 13. K. Otto.

Stomatitis aphthosa mit Blaulösung behandelt. Die Behandlung wurde mit bestem Erfolg zur Zeit noch fortgesetzt.

In einem Fall von Pemphigus, der vergebens mit Scharlachrot behandelt worden war, versuchte Seifert die Behandlung mit Blaulösung. Es zeigte sich gerade an der äußeren Haut die eminent austrocknende Wirkung der Blaulösung.

Seifert setzte den Patienten in ein Vollbad dünner Blaulösung.

Der Patient war indessen schon so herunter gekommen, daß nur noch wenige Bäder verabreicht werden konnten, die aber offenbar sehr günstig wirkten.

Patient erlag kurz nachher einem Anfall von Herzschwäche.

Gleichzeitig mit der Applikation der Blaulösung auf die äußere Haut begann die Blaubehandlung der Mundschleimhaut, die zweimal am Tage vorgenommen wurde, und von bestem Erfolg begleitet war, weshalb Seifert die Blaulösung für die Behandlung der Pemphigus mucosae dringend empfiehlt.

Die Blaulösung wirkt nicht giftig und hat auch bei lange fortgesetzter Anwendung wegen Mundhöhlenaffektionen keine schädliche Einwirkung auf die Zähne.

Die ausgedehnteste therapeutische Verwendung von allen Anilinfarbstoffen haben wohl das Scharlachrot bezw. dessen Derivate gefunden.

Es ist bereits erwähnt, daß B. Fischer (83) zuerst die Fähigkeit des Scharlachrots beobachtete, Epithelwucherungen hervorzurufen, welche Beobachtungen Seckel (262) in vollem Umfang bestätigt.

Diese Wirkung des Scharlachrots ist nach Wessely (316) nur auf die dem äußeren Integument und seinen Derivaten nahestehenden Deckepithelien bezw. die Uebergangsstellen einer Epithelart in die andere beschränkt, wie aus den Versuchen hervorgeht, die er am Auge des Kaninchens anstellte. Jores (128), Fricke (87) und Ishio Haga (130) kamen zu anderen, bereits besprochenen, Resultaten. —

Indem dahingehende Versuche von Wessely auch an Katzen und Hunden vorgenommen wurden, fiel ihm die geringe Reaktionsfähigkeit selbst der äußeren Haut dieser Tiere gegenüber den Injektionen auf.

Wie erwähnt, ergaben denn auch seine Versuche am Affen, daß intrakutane Injektionen von Scharlachrotöl an den verschiedensten Stellen keine eigentlichen Epithelwucherungen, sondern Bindegewebsproliferationen im Korium mit Bildung reichlicher epitheloider Zellen zur Folge hatten.

Wessely glaubt, daß die Scharlachrotwirkung im wesentlichen auf das Kaninchen beschränkt sei, nachdem die Resultate der Versuche an Katzen und Hunden nahezu negativ ausgefallen seien.

Konsequent wurde nun auch ein Selbstversuch gemacht, der aber eine zweifellose Wirkung der Scharlachölinjektion auf das Epithel erkennen ließ, wenn sie auch nicht unwesentlich hinter dem zurückblieb, was man am Kaninchen, speziell am Kaninchenauge zu sehen gewohnt ist.

Dobrowolskaja (63) behandelte 11 gut granulierende Wundflächen, die sie in gleiche Teile teilte, z. T. mit gewöhnlichen aseptischen Trockenverbänden, andere mit Wismut-Zinksalbe, die übrigen mit 8%iger Scharlachrotsalbe oder Amidoazotoluolsalbe. Nur ein Fall wurde bei der letztgenannten Behandlung besser wie mit aseptischem Trockenverband oder neutraler Salbe.

Dobrowolskaja (64) versucht dieses Resultat so zu erklären, daß das Scharlachrot subkutan injiziert, wo es in der Tiefe auf die jungen Schichten einwirken könne, wohl Epithelproliferationen zu erzeugen vermöge, während bei seiner Einwirkung von der Peripherie her dieser Effect auch ausbleiben könne.

Zum Beweis für ihre Ansicht zieht sie Wesselys (317) Selbstversuch heran, der eine Proliferation nur an den Stellen fand, wo normalerweise Vertiefungen vorliegen, also an den Haarbälgen und den Ausführungsgängen der Drüsen.

— Die praktischen Erfolge der bei weitem größten Zahl von Autoren stehen mit den Ergebnissen Dobrowolskajas in einem gewissen Gegensatz. —

Nachdem Fischer (83) schon die Vermutung ausgesprochen hatte, daß sich die epithelialisierende Wirkung des Scharlachrotöls vielleicht therapeutisch beim Menschen zur schnelleren Ueberhäutung von Epitheldefekten verwerten ließe, führte Schmieden (251) eine 8%ige Scharlachrotsalbe in die Therapie zur Behandlung von Epitheldefekten ein.

Nach Reinhardt (222) schmilzt Scharlachrot bei 184—186°, ist unlöslich in Wasser, in der Kälte nur wenig löslich in Alkohol, Aceton, Benzol usw. In diesen Stoffen löst es sich reichlicher beim Sieden. In Chloroform löst es sich schon in der Kälte im Verhältnis von 1 : 14. Phenole, Fette und fette Oele lösen den Farbstoff leicht.

Jacobsthal (122) konnte bei Mäusen und Hunden durch Verfütterung fettlöslicher Farbstoffe, besonders beim Scharlachrot eine diffuse Färbung des gesamten Körperfetts erzeugen.

Es muß also eine Lösung von Scharlachrot in das Serum der Tiere gelangt sein.

Der Farbstoff wurde dann im Körperfett abgelagert, das wohl die größte Affinität zu ihm hat.

Als wirksame Komponente des Scharlachrots wurde das Amidoazotoluol von Hayward (105) gefunden.

Stöber (281, 282), der die wirksame Eigenschaft des Scharlachrots zuerst dem α-Naphtylamin zuschrieb, schloß sich später, auf Grund eines Versuches am Menschen, dieser Meinung an.

Amidoazotoluol ist ein rötlichbraunes Pulver, mit einem Schmelzpunkt von 100° unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol.

Es wird als 8%ige Salbe verwendet.

Die Wirkung dieser Salbe schien besser zu sein, als die der gewöhnlichen Scharlachrotsalbe.

Außerdem ist das Arbeiten mit derselben bedeutend sau-

berer. Die Wunden waren mit festem Epithel bedeckt und zeigten keine Narbenbildung. (Decker 62).

Die Verordnung des Scharlachrots erfolgt nach Rabow (215) in folgender Form:

a) Rp.
Scharlachrot 1,0—2,0
Ungt. Paraffini
Lanolini ää ad 20,0.

b) Rp.
Scharlachrot 8,0
tere cum oleo chloroformii
usque ad solutionem
adde Vaselini ad 100,0.

Die Salbe wird messerrückendick auf Mull aufgestrichen auf das Geschwür gelegt und mit einer Binde befestigt.

Nach 24 Stunden Wechsel des Verbandes.

Bruhn (42) läßt die Salbe aus 1—2 g Scharlachrot und aus gleichen Teilen Lanolin und Ungt. Paraffini ad 20,0 herstellen und verwenden.

Aehnlich verordnet Kahane (133) das Scharlachrot.

Auch das Amidoazotoluol wird in Form einer Salbe angewandt.

Die bisherigen Berichte sprechen entschieden für eine günstige Wirkung.

Nach Tappeiner (292) ist das Scharlachrot (Amidoazotoluol) ein Diazofarbstoff, der als 5%ige Salbe zur Epithelialisierung dient.

Schmieden (251) erzielte in einer Reihe von Fällen mit seiner 8%igen Salbe sehr gute Erfolge.

Bei reinen, flachen Wunden bildete sich rasch vom Rande aus eine feste, dauerhafte Epitheldecke.

Ducros (70) und Dreifuss (68) gelangten zur gleichen Ansicht. Sie erzielten sehr schnelle Epidermisierung und konnten manchmal Thiersche Transplantation ersparen.

Kähler (132) ging nach ähnlichen günstigen Resultaten

dazu über, stärker sezernierende Wundflächen mit Scharlachsalbe zu behandeln. Er bezeichnet dieses Vorgehen als nicht ganz zwecklos, warnt jedoch davor, etwa alles mit der neuen Salbe heilen zu wollen.

Krajca (144) bestätigt im wesentlichen die vorstehenden Ergebnisse.

Auch Enderlen (77) erzielte mit der Scharlachrotsalbe günstige Erfolge.

Morawetz (176) berichtet über 25 Fälle, bei welchen eine 8%ige Scharlachrotsalbe versucht wurde. 13 Fälle davon zeigten mehr oder weniger eitrig belegte Geschwüre von differenter Natur.

Die Salbe wurde messerrückendick auf Mull aufgestrichen und auf das Geschwür aufgelegt, nachdem die unmittelbar benachbarte Haut mit Zinkpaste bestrichen wurde, um ihre Reizung zu verhüten.

Nach einem Verband mit Scharlachrotsalbe, der dreimal 24 Stunden gelegen hatte, sah Morawetz ausgebreiteten gangränösen Zerfall des neugebildeten Epithels, der Granulationen und der Randzone der normalen Haut. Deshalb wurde der Scharlachrotsalbenverband nach 24 Stunden mit einem 3%igen Borsalben- oder Dermatolgazeverband gewechselt.

Die Granulationen sahen nach 24 Stunden grauweiß aus, wahrscheinlich der Ausdruck einer geringen Sukkulenz und Reizung. Vom Wundrande her bildete sich oft schon jetzt ein frischer Epithelsaum, der sich von einem Tag zum anderen sichtlich verbreiterte und sich mit den häufig im Zentrum der granulierenden Fläche auftretenden raschwaschsenden Epitheleinseln vereinigte. So kommt unter der Wirkung des Scharlachrots recht rasch eine vollkommene Deckung des Krankheitsherdes zu Stande, die von außerordentlicher Festigkeit ist, was Morawetz besonders betont.

Die 13 oben erwähnten mehr oder weniger eitrig belegten Geschwüre verschiedener Herkunft konnten unter Scharlachrotsalbe nicht zur Reinigung bezw. Heilung gebracht werden,

verschlechterten sich vielmehr, begannen stark zu sezernieren und wiesen gelegentlich nekrotischen Zerfall in den zentralen Geschwürsanteilen auf. Nachdem eine vollkommen reine, granulierende Wundfläche hergestellt war, konnte die Scharlachrotsalbe mit Erfolg verwendet werden.

Auch Lemaire (150) sagt: die antiseptische Wirkung der Scharlachrotsalbe sei außerordentlich schwach, weshalb man in septischen Fällen zuvor die Wunde z. B. mit Salicylsäure reinigen müsse.

Lemaire gebraucht besonders eine Salbe, die 4—8 g Scharlachrot gelöst in Chloroformöl und mit 100 g Lanolin versetzt, enthält. Er konstatiert, daß die Reizerscheinungen immer sehr gering sind und rasch nach dem Aussetzen der Behandlung schwinden.

Diese besteht darin, daß für 24 oder 48 Stunden die Scharlachrotsalbe aufgetragen wird, dann folgt eine Reinigung und die Anwendung von Lanolin allein während 24 Stunden, hierauf wird wieder auf die Scharlachrotsalbe zurückgegriffen.

Diese Behandlung ergibt bei aseptischen Wundverhältnissen ausgezeichnete Resultate.

Im Gebrauche nicht schmerzend sei Scharlachrot als narbenbildendes Mittel zu gebrauchen.

Stark (277) sagt gleichfalls, daß Scharlachrot nur bei reinen Wunden mit Vorsicht anzuwenden sei, wegen der evtl. zu stark auftretenden Granulationen, weshalb man es am besten in 24 stündigem Wechsel mit milden Salben verwende.

Der Haupteffekt sei zu Beginn der Behandlung nach den ersten wenigen Anwendungen zu beobachten.

Baruch (13) betont ebenfalls, daß die Scharlachsalbe in ihrer Wirkung nur auf gereinigte Wunden beschränkt sei, im Gegensatz zu dem Einfluß, den das gepulverte Argentum nitricum auf das Wachstum der Granulationen und des Epithels auch infizierter, unreiner Wundflächen ausübe. Auch auf gereinigten Wunden sauge das Silberpulver im Gegensatz zur Salbe das Wundsekret gut ab und gestatte ihm die ungehinderte Passage in den Verband.

Ebenso gibt Pein (207) an, daß bei Ulcus cruris solange noch eitrige Sekretion bestand, oder der Geschwürsgrund eitrig belegt war, nie eine günstige Wirkung der angewandten 8%igen Salbe zu konstatieren war. Wohl aber zeigten selbst prognostisch sehr ungünstig erscheinende Fälle nach erfolgter Reinigung des Geschwürs gute Heilung. Das gebildete Epithel war sehr solid.

Die Scharlachrotsalbe hat eine höchst unangenehme Eigenschaft, die an ihren Ersatz durch therapeutisch gleichwertige Präparate denken ließ, nämlich ihre Färbekraft.

Auch wurden 2 Fälle von Intoxikation bekannt, die es wünschenswert erscheinen ließen, daß die neuen Präparate weniger giftige Eigenschaften besitzen möchten. Diese Präparate sind das Amidoazotoluol in reiner Substanz, bezw. die aus ihm durch Substitution entstandenen Produkte Azodermin und Pellidol.

Was zunächst die Fälle von Vergiftung durch Scharlachrot betrifft, so sind sie von Gurbski (101) und von Lyle (159) beschrieben.

In dem ersten Falle handelt es sich um eine Verbrennung zweiten Grades der unteren zwei Drittel des rechten Oberschenkels und des Unterschenkels bis zum Knöchel.

Nach Anwendung einer 8%igen Scharlachrotsalbe traten bei der elfjährigen Patientin, die sonst gesund und kräftig war, Schwindel, Kopfschmerz, heftiges Erbrechen und Leibschmerzen auf.

Die Temperatur stieg auf 39,1°, der Puls war 110, wenig gespannt. Es bestand Zyanose der Lippen und es waren Eiweißspuren im Urin.

Nach Verbandwechsel und Milchdiät ließen diese Erscheinungen binnen weniger Stunden nach.

Im wesentlichen die gleichen Symptome traten nach zwei weiteren Versuchen mit Scharlachrotsalbe bei der gleichen Patientin auf.

Als der Autor nunmehr nur ca. 1/4 der Gesamtoberfläche mit der Salbe bedeckte, blieben die Vergiftungserscheinungen aus und die Epidermisbildung erfolgte rasch.

Die Vergiftungserscheinungen waren nach dem Autor ähnlich wie bei Anilinvergiftungen, die auf der Amidogruppe NH_2 beruhen sollen.

Lyle (159) berichtet von einem Fall, bei dem es sich um eine 50jährige Frau mit schweren Verbrennungen der Brust und Arme handelte.

Die Scharlachrotsalbe bewirkte Erbrechen, krampfartige Leibschmerzen, Kopfschmerz, Schwindel, Cyanose, Herabsetzung der Pulsspannung und Temperatursteigerung.

Nach Entfernung der Salbe schwanden die Symptome rasch und konnten vermieden werden durch Anwendung einer schwächeren Salbe von 4%iger Konzentration, die abwechselnd auf kleinere Bezirke appliziert wurde.

Vom Amidoazotoluol hat Brat durch zahlreiche Tierversuche nachgewiesen, daß 0,1 g der Substanz pro Kilogramm Körpergewicht mit dem Futter genossen, völlig ungiftig blieben, so daß von einem erwachsenen Menschen 5—6 g, enthalten in 50—60 g. Salbe, anstandslos vertragen werden konnten. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß einer ganzen Anzahl aromatischer Nitro- und Amidoverbindungen, auf die gesunde und weit mehr auf die verletzte Haut appliziert, in viel kleineren Dosen als vom Magen aus eine erhöhte Giftwirkung eignet.

Diese Beobachtungen veranlaßten, nach einem ebenso wirksamen, aber weniger giftigen Ersatz für Amidoazotoluol zu suchen.

In Analogie zur Entgiftung des Phenetidins durch Azetylierung zu Phenazetin bei bleibendem ursprünglichem therapeutischem Effekt, wurde in die Amidogruppe des Amidoazotoluols eine Azetylgruppe eingeführt.

Der so entstandene Körper wurde Azodermin genannt.

Azodermin ist vom Magen-Darmkanal aus gegenüber Amidoazotoluol weniger wie ½ mal so giftig. Auch bei der Resorption von großen Mengen (6 g) durch die verletzte Haut traten keine Vergiftungserscheinungen auf.

Bei den folgenden klinischen Versuchen in ca. 200 Fällen von Verletzungen, Versorgung von Wundnähten, Unterschenkelgeschwüren, Verbrennungen oder schlecht sich überhäutenden Granulationen wurde eine 8- oder 10%ige Salbe verwendet.

Bei Brandwunden fiel besonders auf, daß nach Abtragung der Brandblasen die Wundflächen unter der Salbenbehandlung kaum sezernierten, sehr rasch austrockneten und sich ungemein rasch überhäuteten und zwar auch bei ausgedehnten Defekten in dem Maße, daß sich eine Transplantation als unnötig erwies. Narbenkontrakturen konnten bei frühzeitiger Bewegung der Glieder vermieden werden. Ein Wiederaufbrechen wurde nie beobachtet.

Besonders bemerkenswert erscheint noch die Heilung eines Geschwürs über der (linken) Mamma, mit einer Hautnekrose einhergehend, die im Anschluß an eine subkutane Kochsalzinfusion aufgetreten war und auf das Unterhautzellgewebe, sowie die Drüsensubstanz übergegriffen hatte.

Nach Reinigung des Geschwürsgrundes wurde reichlich 10%ige Azoderminsalbe appliziert. 19 Tage später war das Geschwür völlig überhäutet. Die Haut zeigte keine Narbenstränge.

Interessant ist ferner, daß einem Kinde von 3 Jahren 3,0—3,5 Azodermin in Form von Salbe auf ausgedehnte Brandwunden appliziert wurden, ohne irgend eine schädliche Nebenwirkung hervorzurufen. Auch hier war die Ueberhäutung nach 19 Tagen vollendet und zeigte keine narbigen Verdickungen.

Abgesehen von wenigen Fällen blieb der Erfolg bei der Behandlung einer größeren Anzahl von Unterschenkelgeschwüren mit Azoderminsalbe nicht aus. Allerdings mußten die Geschwüre zuvor durch feuchte Verbände gereinigt sein.

Bei einem Unterschenkelgeschwür trat nach der Anwendung der Azoderminsalbe eine Entzündung auf, die zum Aussetzen zwang.

Von dem gleichen Bestreben geleitet, das Amidoazotoluol durch weniger toxische Präparate zu ersetzen, wurde das Pellidol hergestellt. Es ist das Diazetylderivat des Amidoazotoluols.

Dieses Präparat hat absolut keine unangenehmen Färbeeigenschaften.

Es bildet hellziegelrote Nadeln, die bei 65° schmelzen, oder dicke, rote, dem Bichromat ähnliche Kristalle vom Schmelzpunkt 75°.

Pellidol ist in Aether, Alkohol, Eisessig, Azeton, Chloroform, Ligroin und Benzol leicht löslich, besonders auch in Vaselinen, Fetten und Oelen. In Wasser ist es unlöslich.

Die Pellidolsalbe ist, falls sie nicht zu hochprozentig hergestellt wird, eine vollständige Lösung des Pellidols in der Salbengrundlage.

Demgegenüber befindet sich bei einer 8%igen Scharlachrot- oder Amidoazotoluolsalbe der wirksame Bestandteil in Suspension. Daraus ergibt sich, daß die Pellidolsalbe mit einem geringeren Prozentgehalt die gleiche Wirkung besitzen kann.

In der Annahme, daß, wenn man der Pellidolsalbe ein Desinfiziens zusetzen würde, ein noch besserer Heilerfolg erzielt werden könne, wurde die Azodolensalbe, ein Gemisch von gleichen Teilen Pellidol und Jodolen, hergestellt.

(Jodolen ist eine Verbindung von Jodol mit Eiweiß und enthält 30% Jod.)

Das Azodolen ist ein blaßgelbes Pulver, welches keine Färbeeigenschaften besitzt.

Decker (62) hat die Pellidol- sowie die Azodolensalbe in 2%iger Konzentration zur Anwendung gebracht. Der Verband blieb stets 2 Tage liegen. Ein wesentlicher Unterschied in der Wirksamkeit beider Salben war nicht zu konstatieren.

Die 2%ige Pellidol- bezw. Azodolensalbe hat im Gegensatz zu der 8%igen Amidoazotoluolsalbe die gleiche oder vielleicht eine bessere und schnellere Wirkung bezüglich der Epithelialisierung.

Dem Autor erscheint es trotz der mitgeteilten Experimente Werners (315), der nach Scharlachölinjektionen in der Nähe eines Mäusekarzinoms oder in den Tumor selbst eine starke Wucherung des Gewebes und des Tumors sah, unwahrscheinlich, daß eine ähnliche Disposition nach einer Mammakarzinom-

operation, die eine ungewöhnlich schnelle Epithelialisierung zur Folge hatte, wirksam gewesen sei.

Polland (213) will bei der therapeutischen Anwendung der Scharlachrotsalbe kaum je eine raschere Ueberhäutung von Epitheldefekten gesehen haben.

Die Färbekraft und die geringe Giftigkeit kommen weiter in Betracht.

Das Amidoazotoluol hatte z. T. ebenfalls noch die gerügten Uebelstände.

Polland griff deshalb zu den Ersatzderivaten Pellidol und Azodolen.

In einer Anzahl z. T. recht schwerer Verbrennungen konnte bei gleichzeitiger Anwendung der Heißluftdusche mit Pellidol bezw. Azodolen überraschend schnelle Ueberhäutung festgestellt werden.

Der Autor konnte Azodolen, dessen antiseptische Wirkung genügte, Eiterungen hintanzuhalten, auch dann schon anwenden, wenn die Wundfläche noch stark absonderte und noch nicht alles Nekrotische abgestoßen war; nur muß man darauf sehen, daß durch die Heißluftdusche alles gründlich ausgetrocknet wird.

Als auffallendste Erscheinung nennt Polland (213) das Auftauchen von Epithelinseln an vielen Stellen des Geschwürsgrundes, wo man sie nicht erwartet hätte.

Der Autor ist der Meinung, daß die Heilungsdauer durch die Anwendung der Pellidol- bezw. Azodolensalbe um 30—50% herabgesetzt wird.

Bezüglich der Indikation der beiden Salben empfiehlt Polland (213), zunächst die Azodolensalbe zu verwenden, wenn noch keine vollkommene Reinigung erzielt ist, wegen des Jodgehalts dieser Salbe. Dann möge man zur Pellidolsalbe greifen, weil das Jod des Azodolens bei fortgesetztem Gebrauche etwa retardierend auf die Ueberhäutung einwirken könnte.

Auch Kottmaier sah in einer ganzen Reihe von klinischen Beobachtungen in Fällen von Ulcera cruris, Epitheldefekten nach Verletzungen und Verbrennungen sowie in manchen

Fällen von seborrhoischen Ekzemen der Kinder gute und z. T. ausgezeichnete Resultate unter Anwendung der Pellidolsalbe bezw. des Pellidolstreupulvers.

Die ausgedehnteste Verwendung finden Scharlachrotsalbe bezw. deren Derivate besonders in der Chirurgie, Dermatologie sowie Ophtalmologie und Ohrenheilkunde. [Schmieden und Hayward (251)].

Den Fortschritt in der Ueberhäutung kann man, wie Beck, C. (14) angibt, sehr gut durch die gelbe oder grüne Verfärbung der Scharlachrotsalbe über den Granulationen beobachten.

Dieser Autor behandelt Verbrennungen, indem er die Wundfläche zunächst mit Kaliumhypermanganlösung reinigt und dann 8%ige Amidoazotoluolsalbe zusammen mit 3%iger Zykloformsalbe aufträgt. Das Zykloform soll schmerzlindernd wirken.

Berlatzky (325) hat auch bei eiternden Brandwunden gute Erfolge gesehen, die er in diesen Fällen auf eine desinfizierende Kraft des Amidoazotoluols zurückführt.

Berlatzky (325) rät bei Brandwunden, vor Ausführung einer Hauttransplantation oder, wenn diese mißlungen ist, zum Amidoazotoluol zu greifen.

Liermann (155) gibt an, daß folgende Kombination einer Paste leicht reizend epithelialisierend wirke und festere und feinere Narben bilde.

Sie besteht aus Azodermin in Verbindung mit fein gepulverter Bolus alba und 96%igem Alkohol.

In gequetschten Wunden wirke sie desodorisierend, adstringierend, austrocknend und daher sekretbeschränkend.

Bei der Behandlung von Fisteln und akzidentiellen Wunden habe sich diese Paste als besonders granulationsbefördernd erwiesen.

Retzlaff (225) bemerkt, daß die 2%ige Salbe oder das 2%ige Bolusstreupulver offenbar dieselbe vorzügliche epithelialisierende Wirkung auf Wundflächen habe wie das Scharlachrot, damit aber den praktisch nicht unbedeutenden Vorteil

verbinde, weder reizende noch färbende Eigenschaften zu besitzen.

Die Transplantation bleibe bei ausgedehnten Epitheldefekten immer an erster Stelle.

Es fiel noch besonders auf, daß die entstehenden Narben weich sind und wenig zu Kontrakturen neigen. —

Die Applikation der Scharlachrotsalbe bezw. der Salben aus deren Derivaten muß genau auf die Wunde allein erfolgen, da sonst die Haut der Umgebung gereizt und evtl. ekzematös wird. Auch besteht die Gefahr allzu großer Reizung, wenn man Höhlen etwa zum Zwecke der Epithelialisierung mit zu großen Mengen von Salben anfüllt.

Deshalb wendet der Autor das Amidoazotoluol als Pulver an und zwar in folgender Zusammensetzung:

Amidoazotoluol 10,0
Zinkperhydrol. 20,0
Bismut. subnitr. ad 100,0
M. f. pulv.

Das Zinkperhydrol habe sich ihm schon früher bei der Epithelialisierung größerer Hautdefekte gut bewährt.

Ueber das gleichmäßig auf der Wunde verteilte Pulver kommt ein steriler Trockenverband.

Länger wie drei Tage wurde das Amidoazotoluol nicht liegen gelassen.

Der Autor empfiehlt noch besonders zu beachten, daß sich die Wunde vor der Behandlung gründlich gereinigt habe, weil sonst die Epithelialisierung ausbleibe und die Sekretion stärker werde.

Trichterförmig ausgebuchtete Wunden sogleich mit Amidoazotoluol zu behandeln, sei nicht ratsam. Da das Epithel schnell wachse, entstehe so eine Rinne bezw. ein Trichter.

Zu üppige Granulationen werden mit Lapis geätzt, worauf ein indifferenter Salbenverband appliziert wird. [Michaelis 171)].

Das Scharlachrot bezw. dessen Derivate wirken ganz ausgezeichnet auf die Epithelialisierung von Brandwunden ein.

So berichtet Kositschek (142) über Verbrennungsfälle, die mit sehr guten Resultaten unter Anwendung einer 5%igen Scharlachrotvaselinesalbe heilten.

Ferner macht Kositschek (142) Angaben über den sehr günstigen Einfluß der Scharlachrotsalbe, selbst bei sehr ausgedehnten Defekten nach Operationen indiziert durch Neubildungen.

Auch Czerkassow (338) hat eine große Anzahl verschiedenartigster Hautdefekte mit Scharlachrot behandelt und stets einen eklatanten Heilungsverlauf erzielt.

Ueber günstige Resultate berichtet ferner noch Vaughan (300) in der kleinen Chirurgie bei Beingeschwüren und kleineren Verbrennungen.

Neumayer (185) behandelt Verbrennungen mit Scharlachrot-Chirosoter um die Behandlungsdauer der Chirosoterbehandlung abzukürzen.

Hübner (117) berichtet von einem Röntgenulcus, das sich nach Anwendung der Scharlachrotsalbe fast völlig überhäutete.

Katz (135) gibt an, daß sich die Scharlachrotsalbe bei Behandlung von granulierenden Wunden gut bewährt habe, indem sie eine sehr schnelle Ueberhäutung zur Folge hatte.

Die Amidoazotoluolsalbe scheine die Wirkung der Scharlachrotsalbe in der Ueberhäutung von Wunden noch zu übertreffen.

Die neugebildete Haut ist wesentlich dicker und widerstandsfähiger wie nach der seitherigen Behandlungsweise, Narbenschrumpfungen bleiben fast ganz aus.

Parin (202) hat in 8 Fällen die Scharlachrotsalbe und in 3 Fällen die Amidoazotoluolsalbe klinisch verwendet und zwar 5 mal nach Verbrennungen, 2 mal nach Verwundungen, 2 mal nach Phlegmonen, je einmal nach einer Operation und einem Karbunkel.

Die Resultate waren, daß bei Wunden mit gesunden, saftigen, nicht starkeiternden Granulationen durch die Salbe feste, dauerhafte Epithelbedeckungen erzielt wurden.

Gurbski (101) hatte mit einer Azoderminsalbe gute Erfolge bei einer Verbrennung und 3 Fällen von Ulcera cruris.

Strauß (283) weißt noch besonders darauf hin, daß sich derbes Epithel bildet.

Brandwunden heilten auffallend rasch unter einer 8%igen Scharlachrotsalbe ab.

Gute Resultate sah der genannte Autor auch bei Unterschenkelgeschwüren, Operationswunden, Ulcera mollia, syphilitischen Ulcera, sowie nach Spaltung von Furunkeln und Phlegmonen.

Bei großen Substanzverlusten der Haut konnte sogar in zwei Fällen von der geplanten Transplantation abgesehen werden.

Dauthuile (60) hat durch Anwendung von Scharlachrotsalbe eine 27 cm lange und 10 cm breite Wunde in 3 Monaten epithelialisiert, während er glaubt, daß zur spontanen Ueberhäutung wohl 8—9 Monate notwendig gewesen wären.

Schloffer (250) sagt, daß eine 5—8%ige Scharlachrotsalbe zuweilen die Epithelialisierung granulierender Flächen beschleunigt.

Weil die Salbe stark reize, solle sie nur 24 Stunden liegen und dann für 1—2 Tage durch eine indifferente Salbe ersetzt werden.

Schnirer (252) führt unter Wundbehandlung bei granulierenden Geschwüren unter anderem auch Scharlachrotsalbe an, ebenso wie er bei Ulcus cruris eine 8%ige Scharlachrotsalbe empfiehlt.

Mac Donagh (160) empfiehlt gleichfalls die 8%ige Scharlachrotsalbe bei Ulcera cruris.

Im Wiener kl. Rezepttaschenbuch (320) wird unter Berufung auf Hayward die Applikation einer 8%igen Amidoazotoluolsalbe auf etwas Verbandgaze für 24 Stunden bei Ulcera und Ulcera mollia empfohlen.

Schopf (254) hat einen Fall von Ulcus cruris zum Wohle des Kranken mit Amidoazotoluol behandelt. Diese Behandlung

übertrug er mit bestem Erfolge auf 4 Fälle von follikulären Erosionen und Ektropien des Orifiziums und der Cervix uteri.

Nach Rebaudis (219) hat sich eine Behandlung von Erosinen und Geschwüren des Muttermundes sowie von wunden Brüsten mit einer 4%igen Salbe oder einer gesättigten Lösung von Scharlachrot in Vaselinöl vorzüglich bewährt.

In der Rhinologie wird die Schmiedensche Scharlachrotsalbe von Nager (181) zur Beschleunigung der Epidermisierung nach der Dekortikation von Rhinophymen benutzt.

Ferner behandelte Jacobs (121) mit gutem Erfolge 20 Fälle von atrophischer Rhinitis bezw. Ozaena mit einer 5%igen Suspension von Scharlachrot in Mucilago Gummi arab. oder in Tragant.

Das Scharlachrot haftet in dieser Form gut auf der Schleimhaut wenn sie zuerst von Krusten gereinigt ist.

Zu diesem Zwecke erweicht Jacobs (121) zuerst die Borken durch energisches Sprayen, worauf er sie mit Wattetampons entfernt. Dann trägt er — anfangs jeden zweiten oder dritten Tag, später seltener — die beschriebene Scharlachrotsuspension auf die Nasenschleimhaut in ihrer ganzen Ausdehnung auf.

Nach 2—3 Wochen wurden die Krusten weicher und ließen sich leichter ablösen, der üble Geruch nahm ab oder verschwand.

Die Schleimhaut selbst sah weniger anämisch und atrophisch aus.

Von der therapeutischen Verwendung einer 5—8%igen Salbe sah Stein (278) bei Ohrenleiden gute Erfolge während Kroll und Lazarewski (145) von Scharlachrot bei Ohreneiterungen keinen besseren Nutzen sahen als von anderen Mitteln.

Holinger (115) gibt an, daß bei Anwendung der Scharlachrotsalbe wegen Cholesteatombildung im Mittelohr die Ueberhäutung sehr prompt und ausgedehnt ist, und daß Eiterungen später weniger häufig auftreten.

Statt der Salbe könne man das Scharlachrot auch als Pulver gebrauchen.

Die den Rand der Epidermis überwuchernden Granulationen müssen erst zerstört werden, ehe man eine Epithelialisierung erwarten kann.

Wegen häufig auftretenden Reizes bei Anwendung der Scharlachrotsalbe ist Pavia (204) bei der Nachbehandlung von Radikaloperationen des Mittelohrs zur Pulverapplikation (Scharlachrot, 1,0 auf 9,0 Ac. boric) mit gutem Erfolg übergegangen.

Er tupft anfangs alle 2—4 Tage die Höhle mit Watte aus, kauterisiert die etwa zu üppigen Granulationen und bläst dann das beschriebene Pulver ein. Hierauf wird ein lockerer steriler Gazestreifen eingelegt.

Spira (274) fand, daß Scharlachrot bei hartnäckigem Ekzem des äußeren Gehörganges ohne Erfolg war. Nach einer Trommelfellperforation angewandt, verursachte sie, wie Spira meint, auf Grund einer Idiosynkrasie ein sehr starkes Ekzem des Ohres und des ganzen Gesichtes, welches unter starker Schwellung der Haut und heftigem Juckreiz bei 14 Tagen anhielt.

Heermann (107) hat unter der Wirkung einer 5%igen Scharlachrotsalbe ein fortschreitend deutlich sichtbares Wachstum des ganzen Trommelfellrandes gesehen, obwohl sonst pathologisch-anatomisch nur eine Wirkung auf epidermoidale Gebilde beobachtet wurde. Das Alter der Defekte ist, wie es scheint, ohne Bedeutung.

Auch hier muß in manchen Fällen die Applikation der Scharlachrotsalbe in Intervallen von einigen Tagen vorgenommen werden, um nicht zu stark zu reizen.

Chichelo (53) versuchte in vier Fällen von Trommelfellperforationen eine 5%ige Scharlachrotsalbe, die er alle 2 Tage, nach vorausgegangener Reinigung, fast ohne Reizung zu sehen, applizierte.

Aber im Gegensatz zu Heermann (107) konnte er keine

Vernarbung, sondern eine Erweichung der Perforationsränder beobachten.

Beck, J. (15) empfiehlt bei kleinen, postoperativen Perforationen und Ulcerationen Scharlachrot als Pulver oder 10%-ige Salbe.

Gaudier (89, 90) empfiehlt postoperativ mit 5%iger Scharlachrotsalbe zu behandeln. Er erzielte in längstens 7 Wochen Heilung.

Dombinski (65) sah Totalaufmeiselungen (caries) unter Scharlachtrotsalbe in 6 Wochen ausheilen.

Grossmann (99) glaubt, daß bei Anwendung der Epidermolgaze (Amidoazotoluolgaze) Heilungen von Totalaufmeiselungen innerhalb 4—5 Wochen in Zukunft nicht mehr selten sein werden.

Bei chronischen Mittelohreiterungen mit starker Granulationsbildung und Sekretion wurden nach dem Autor gute Resultate bei der Anwendung von 30%iger Milchsäure mit 4%-igem Amidoazotoluol erzielt.

Die Behandlung mit Scharlachrotsalbe wird sich nach Ansicht von Scholtz (253) nicht sehr in der Dermatologie einbürgern.

Jessner (126) hingegen ist der Meinung, daß sich Scharlachrotsalbe (1:8) in der dermatologischen Therapie zur Behandlung gut granulierender Wunden eigne.

Die Salbe darf aber nur 1—2 Tage liegen bleiben.

Bruhns (43) benutzt bei Bubonen, wenn gute Granulationen aufschießen und die Eitersekretion abnimmt, auch zeitweise eine 8%ige Scharlachrotsalbe.

Davis (61) findet bei allen syphilitischen Geschwüren die Erfolge eines Scharlachöls besonders gut, wenn diesem Mittel graue Salbe zugesetzt wird.

Sprecher (275) konnte an 20 Fällen von Lupus, Ulcus cruris und venerischen Geschwüren überall die gleiche epithelialisierende Wirkung feststellen, ohne daß auch bei ausgiebiger Verwendung etwa Lokalreaktionen oder toxische Allgemeinwirkungen aufgetreten wären.

Cernezzi (48) war mit der Verwendung der Scharlachrotsalbe bei varikösen Unterschenkelgeschwüren zufrieden.

Ebenso Haywarď (105), der sie zur Anregung der Epithelialisierung gebrauchte.

Wehner (310) benutzt bei Ulcus cruris nicht die 8%ige Scharlachrotsalbe wegen der häufig auftretenden Reizung, die zwischen den neugebildeten Epithelinseln wieder Erosionen und selbst Ulcera hervorruft. Er verwendet vielmehr eine 4%ige Salbe nach folgender Vorschrift:

Rp. Scharlachrot 4,0
tere cum. Chloroformio q. s.
Ung. Lenicet ad 100,0.

Eine solche Salbe kann man ohne Bedenken 3 Tage lang anwenden.

Auch Auerbach (7) hat unter der Wirkung der Scharlachrotsalbe in einigen Fällen ziemlich intensive Reizung gesehen, weshalb er nur mehr, und zwar ausschließlich, eine 4%ige Scharlachsalbe verwendet, ohne etwa wie seither, nach 24 Stunden mit einer indifferenten Salbe abzuwechseln. Dabei hat sich niemals irgend welche Reizung gezeigt, und die Erfolge sind doch gleich gut.

Bei einem inzidierten Bubo und einem markstückgroßen Ulcus molle fand erst, nachdem die Sekretion nachgelassen hatte, eine rasche und gute Ueberhäutung statt.

Ein Mißerfolg war noch bei multiplen Ulcera cruris infolge von Varicen zu konstatieren. In 9 anderen Fällen von Ulcera cruris mit z. T. stark eitriger Sekretion war der Erfolg sehr gut, so daß Defekte von Fünfmarkstück- bis Handtellergröße in 2—4 Wochen mit kräftigem Epithel überzogen waren.

In 7 Fällen von inzidierter Phimose schwanden die entzündlichen Symptome und bildeten sich bald gute Narben.

Auch bei den so behandelten weichen Schankern fand eine raschere Ausheilung wie bisher statt.

In zwei Fällen tertiärer Lues mit großen Ulcerationen der Haut am Knie und auf dem Kopfe, die sich unter Schmier- und Lokalbehandlung wenig veränderten, ließ nach Anwendung der

Scharlachrotsalbe die Eiterung bald nach und nach 3—4 Wochen trat gute Heilung ein.

Ein Lupus des ganzen Handrückens war nach 5 Wochen bei gleichzeitiger Röntgenbehandlung mit schönem Epithel überhäutet, während er vorher unter ausschließlicher, lange fortgesetzter Röntgenbestrahlung nur wenig Heilungstendenz zeigte.

Eine Vereiterung des Unterhautzellgewebes, des oberen und unteren Lides nach Erysipel heilte nach Incision und Scharlachrotsalbenbehandlung gut und schnell ab.

Zwei große, dekubitale Geschwüre bei einer Hemiplegie und einer Lateralsklerose heilten unter Scharlachrotsalbenbehandlung ab. Der eine Dekubitus am Kreuzbein war handtellergroß, bestand schon lange und hatte der bisherigen Therapie getrotzt. Die bestehende Eiterung ließ nach ca. 8 Tagen nach und in $2^1/_2$ Monaten war der Defekt geheilt.

Moeris (337) bemerkt in seiner Arbeit „Antiseptika statt keimtötender Mittel", daß das gereinigte Anilin oder das Scharlachrot zu jenen Mitteln gehören, die, ohne zellschädigend zu wirken, das Bakterienwachstum verhindern — eine Ansicht, die wohl nach den Erfahrungen der Mehrzahl von Klinikern Zweifeln begegnen dürfte — und die zugleich das Zellwachstum anregen.

Strauss (283) hat in einigen Fällen von ausgedehnten, nässenden Ekzemen unter Anwendung einer geringprozentigen Scharlachrotsalbe überraschend schnelle Epithelialisierung beobachtet.

Desgleichen beobachtete Bendix (16) bei den Ekzemen, die meist eine exsudative Diathese zur Grundlage hatten, unter der Anwendung der Pellidolsalbe neben diätetischen Maßnahmen innerhalb 3 Tagen bis 3 Wochen überraschende vollkommene Heilungen sowohl der schuppenden als der nässenden Formen.

Auch Bantlin (11) hatte den Eindruck, daß die Ekzeme der exsudativen Diathese mit Pellidol- und Azodolenbehandlung rascher abheilten als unter den früheren Verfahren.

Bei den Ekzemen in allen Stadien, die schon monate-, ja in einem Fall schon jahrelang bestanden, zeigte sich unter Pellidol- bezw. Azodolenbehandlung ein rasches Zurückgehen der Reizerscheinungen. Die nässenden Stellen trockneten, die Krusten lösten sich los, die Schuppung ließ nach, der quälende Juckreiz wurde fast von einem zum anderen Tag besser. Bei den schon länger bestehenden Ekzemen besserten sich die derben Infiltrationen der Kutis, was vielleicht die jucklindernde Wirkung der Salbe erklärt.

Die frischen Ekzemfälle gingen meist rasch in Heilung über, bei den chronischen Formen waren kleine Nachschübe von frischen, umschriebenen Neueruptionen häufig, doch waren sie der Wirkung von Pellidolsalbe, ebenso wie auch die einigemale auftretenden Rezidive sehr zugänglich.

Ein Urteil, ob Pellidol nur symptomatisch wirkt oder ob bei dem jodhaltigen Azodolen auch eine wohl denkbare Wirkung auf den gesamten Krankheitsprozeß eintritt, ist noch nicht spruchreif.

Die Wirkung der 4%igen Salbe schien etwa die gleiche zu sein, wie die der 2%igen.

Die Salbe ist unschädlich.

Brandwunden wurden durch Pellidol ebenfalls überraschend schnell epithelialisiert, auch Intertrigo mit starken Epithelverlusten heilten rasch auf Anwendung von Pellidol- bezw. Azodolensalbe.

Hoffa (114) bestätigt zunächst die Erfolge Bantlins (11). Das dankbarste Objekt für die Pellidolbehandlung sei zweifellos der Intertrigo; außerdem habe sie sich besonders bei der Dermatitis papulo-vesiculosa glutealis infantum (Finkelstein) bewährt.

Besonders eklatant war noch die epithelialisierende Wirkung der aus der Intertrigo hervorgehenden Erythrodermia universalis.

Ein Fall von ausgedehnten luetischen Rhagaden an Handtellern und Fußsohlen epithelialisierte sich überraschend schnell

unter Pellidolsalbenbehandlung bei gleichzeitiger innerer Darreichung von Protojodid.

Hoffa (114) glaubt, daß die Pellidolsalbenbehandlung einen wesentlichen Fortschritt in der externen Therapie der Säuglingsekzeme bedeute. Schädliche Nebenwirkungen hat er nicht beobachtet.

Ronninger (342) berichtet über die guten Erfolge, die in der Freiburger Kinderklinik mit der Pellidolbehandlung der Kinderekzeme zu konstatieren waren.

Zunächst werden die evtl. vorhandenen Krusten und Borken (z. B. mit 3%igem Salizylöl) entfernt. Dann wird ein Verband mit 1%iger Pellidolsalbe angelegt, der innerhalb 24 Stunden höchstens einmal gewechselt werden soll. Sind die nässenden Stellen abgetrocknet und frisch epithelialisiert, die infiltrierten Partien kleiner und blasser geworden, so wird die Weiterbehandlung mit indifferentem Puder und mit Vaseline fortgesetzt. Die Pellidolsalbenbehandlung darf, wegen der evtl. beim Säugling auftretenden Reizung, keinesfalls über 4—5 Tage hintereinander ausgedehnt werden.

In der Augenheilkunde halten Wolfrum und Cords (322) eine 5%ige Scharlachrotsalbe bei Substanzverlusten der Hornhaut, seien dieselben durch Verletzungen oder Geschwüre verursacht, angezeigt.

Ferner soll die Salbe nach dem Sistieren der Progression von Ulcus serpens corneae, bei Hornhautfisteln und Geschwüren im Anschluß an Keratitis neuroparalytica wirksam sein.

Cords (57) äußert sich noch günstig über die Wirkungen der Scharlachrotsalbe bei Substanzverlusten der Cornea, Descemetocelen und Fisteln.

Ebenso fand Schreiber (340) eine Scharlachrotsalbe (Scharlachrot 5,0 Oli oliv. zur feinsten Verreibung, Vasel. am. fl. ad 100,0) bei Hornhautabschürfungen sehr wirksam, wenn die Salbe in großer Menge in den Bindehautsack gebracht wurde.

Da die Salbe nur unter erhöhtem Gewebsdruck wirksam war, muß ein Kompressionsverband angelegt werden.

Eosin, Tetrabromfluoresceinkalium, ergab in Form von Einpinselungen bei 0,01—5% bei verschiedenartigen Hautaffektionen nach den klinischen Versuchen von Seifert (263), Jesionek (125), Pick und Asahi (210) gute Resultate.

In einem sehr interessanten Vortrag besprach Tappeiner (291) die Wirkung der photodynamischen (fluorescierenden) Substanzen unter spezieller Berücksichtigung des Eosins und er ist geneigt, diese günstige Beeinflussung krankhafter Störungen der Wirkung des Eosin-Lichtes zuzuschreiben.

Hierher gehören auch die Beobachtungen Lewins (153). Fische, die er in schmalen Gläsern mit einer Eosinlösung von 1: 10 000 dem diffusen Tageslicht ausgesetzt hatte, zeigten nach einigen Stunden Nekrose der epithelialen Zellen, insbesondere an den Flossen.

Die abgestoßenen und gefärbten Zellen hingen lamellenartig an den Tieren herab.

Nach 1½ Tagen starben die Fische, während die unter sonst gleichen Bedingungen im Dunkeln gehaltenen Kontrolltiere viele Tage am Leben blieben.

Bei Belichtung eosininjizierter Mäuse beobachtete man nach 2—3 Tagen Ohrnekrosen, auch Haarausfälle an Kopf und Rücken, sowie Nekrosen an den entsprechenden Hautpartieen, bei Ausschluß einer jeden Wärmewirkung. Bei Kaninchen erschienen nach intravenöser Injektion von Natriumeosin Oedeme und Nekrosen an vorher enthaarten Hautstellen an den Ohren und Augenlidern.

Bei epileptischen Menschen, denen Eosin in hohen Dosen beigebracht worden war, kamen nur an unbedeckt gewesenen Körperteilen Oedeme der Gesichtshaut, der Hände, Ulcerationen an diesen Teilen und Abfall von Nägeln zu Stande.

Mit Rücksicht auf Wassermanns (330, 331) Mitteilung über Chemotherapie bei Mäusetumoren verdienen die pharmakologischen Untersuchungen des Eosins mit Berücksichtigung des Fluoreszins und Erythrosins von E. Rost (239) und Titze (294) besonderes Interesse.

Titzes (294) Versuche ergaben, daß weder die einmalige Verabreichung ungewöhnlich großer Eosingaben (4—5 g pro Kg Körpergewicht), noch die lange Zeit fortgesetzte Verfütterung großer Eosingaben (0,5 g pro Kg. täglich bis zu 85 Tagen), die geringsten Gesundheitsstörungen bei den zu den Versuchen benutzten Schweinen, Rindern, Kaninchen, Hühnern und Tauben zur Folge hatte.

Es wurde festgestellt, daß das Eosin zum bei weitem größten Teil vom Magendarmkanal überhaupt nicht resorbiert wird, und nur ein kleiner Teil in den Organismus übertritt. Weder bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden, Fröschen, Kaulquappen und Fischen zeigt Eosin spezifische oder örtliche Wirkungen, die es einer der bekannten pharmakologischen Gruppen zuteilen ließen. Auch kann man ihm keine bestimmten Affinitäten zu einzelnen Organsystemen zuschreiben.

Das Eosin zeigt also keine pharmakologische Verwandschaft mit dem ihm chemisch nahestehenden Phenolphthalein, dem Resorzin oder der Phthalsäure. Auch Salzwirkungen sind beim Eosin nicht zu beobachten.

Bei der Einführung sehr großer Mengen von Eosin in den Magen tritt eine flüchtige Rosafärbung des Gewebes auf, die auf den Farbstoffgehalt des Blutes der das Gewebe durchziehenden Gefäße zurückzuführen ist. In seinen physiologischen Funktionen geschädigtes oder absterbendes Gewebe nimmt den Farbstoff leicht auf.

Das resorbierte Eosin wird unverändert ausgeschieden.

Fluoreszin zeigt eine geringere, Erythrosin eine größere Wirksamkeit als das Eosin, im Wesentlichen verhalten sie sich ebenso wie Eosin.

Fuchsin, chemisch Rosanilinchlorhydrat, wirkt nach Tappeiner (292) analog den organischen Arsenikalien auf Trypanosomen ein. Sei es, daß aus dem im Reagenzglas völlig unwirksamen Mittel im Körper eine wirksame Substanz wird, sei es, daß das Fuchsin nur die Fortpflanzung der Parasiten

schädigt, was bei deren geringer Lebensdauer einer vollkommenen Desinfektion gleichkommt.

Das Fuchsin kann nach v. Jaksch (123) Dermatiden und Ekzeme hervorrufen.

Vergiftungserscheinungen sind, wie Weyl (318) nach kritischer Beurteilung des vorliegenden literarischen Materials, nach zahlreichen experimentellen Arbeiten und klinischen Beobachtungen ausführt, nie aufgetreten. Die beobachteten Vergiftungserscheinungen, die bei seiner Anwendung auftraten, sind Verunreinigungen des Fuchsins mit Arsen zuzuschreiben.

Es wurde bereits erwähnt, daß Rehn (220) bei der Herstellung von Fuchsin schwere Blasenstörungen, ja Blasentumoren (Granulationstumoren, Adenome, Karzinome) auftreten sah.

Nach Weber-Krause (309) besitzt Fuchsin Trypanosomen schädigende Wirkung. Es ist verhältnismäßig ungiftig und übertrifft an Wirksamkeit das Trypanrot und das Brillantgrün.

Zwar konnte eine Dauerwirkung nicht hervorgebracht werden, aber es ließ sich eine kurze Trypanosomenfreiheit und eine Lebensverlängerung von Wochen, ja selbst Monaten erzielen.

Auch Roehl (232, 233) konnte an infizierten Mäusen beobachten, daß das Fuchsin günstig gegen Trypanosomen wirke. Er glaubt, daß es sich in Kombination mit Arsen gegen die Schlafkrankheit verwenden lasse. [Broden und Rodhain, (40), Zupitza und v. Raven (324)].

Außer diesen Eigenschaften soll das basische Fuchsin nach May (166) noch antiseptische Kraft besitzen und der Karbolsäure in mehrfacher Hinsicht als Antiseptikum überlegen sein.

Fuchsin wurde noch bei akuter Nephritis angewandt.

Einen durchschlagenden Erfolg hat Pribram (214) von dieser Therapie nicht gesehen, wenn auch die Fälle unter dieser Behandlung häufig günstig verliefen.

Die Behandlung der amyloiden Degeneration der Niere mit Fuchsin läßt nach demselben Autor keinen Nutzen erkennen.

Bei chronischen Beingeschwüren, bei Verbrennungen und granulierenden Wunden sah Donnelly (339) vom Fuchsin besonders gute Resultate.

Er verschrieb:

Rp.

Fuchsin Grübler f. Bakt. 1,0
Petrolei 5,0
Lanolini ad 100,0

May und Heidingsfeld (346) verordneten mit gutem Erfolg in gleicher Weise bei Beingeschwüren. Außerdem verwendeten sie eine Salbe folgender Zusammensetzung:

Rp.

Fuchsin 5,0
Eucalyptusöl 10,0
Lanolin 100,0

Das Tryparosan, ein halogeniertes Parafuchsin, hat nach den Untersuchungen von Broden und Rodhain (40) keine besonderen Vorteile gegenüber anderen Farbstoffen bei der Behandlung der Schlafkrankheit.

Roehl (233) macht hingegen Mitteilungen über die ausgezeichnete Wirkung des Tryparosans bei Trypanosomiasis der Mäuse.

Das Tryparosan ist dem Parafuchsin an Heilwirkung überlegen, kann aber mit den wirksameren Arsenpräparaten nicht konkurrieren.

Es bewirkt häufig eine Mitigation der Trypanosomen, so daß mit solchen infizierte Mäuse chronisch erkranken.

Deshalb ist es als Kombinationsmittel bei Schlafkrankheit besonders zu empfehlen.

Marks (163) bestätigt die vorstehenden Ergebnisse und fügt hinzu, daß die Einverleibung auch stomachal erfolgen kann, ohne eine Minderung der Wirkung.

Auch Brieger und Krause (38) sahen ebenfalls bei dieser Darreichung des Tryparosans Erfolge.

Bezais (25) verordnet das Tryparosan in Anfangsdosen

von 0,5—1 g in Gelatinkapseln nach dem Essen. Die Dosis wurde allmählich bis zu 8 g pro die, die in zwei Portionen verabreicht wurden, gesteigert.

Mitunter erbrachen die Patienten was zum Herabgehen auf die Dosis tolerata zwang, meistens jedoch gewöhnten sie sich an das Mittel.

Bei Lungentuberkulose angewandt, sank unter seinem Einfluß die Temperatur, die Nachtschweiße schwanden, das Allgemeinbefinden besserte sich und die Lungensymptome ließen nach. Der Auswurf wurde vermindert, die Zahl der Tuberkelbazillen nahm ab, der Husten wurde leichter. Die Diazoreaktion wurde in allen Fällen negativ. Einige Patienten zeigten eine Vermehrung des Körpergewichts.

Auch in 3 Fällen von gonorrhoischer Arthritis und in 13 Fällen von Poliarthritis rheumatica war ebenfalls eine ganz eklatante Heilwirkung zu konstatieren.

Auch Kopytko (141) sah in zwei Fällen von chronischem Gelenkrheumatismus mit häufigen Rezidiven glänzende Erfolge von der innerlichen Anwendung des Tryparosans.

Hingegen hat Waledinsky (308) 8 schwere Fälle von Lungentuberkulose mit Tryparosan ohne ersichtlichen Erfolg behandelt.

Das Mittel wurde sehr schlecht vertragen.

Ueber Versuche mit Tryparsafrol, einem nicht näher charakterisierten Farbstoff aus der Safraninreihe berichtet Ritz (230).

„Es wurden vorwiegend 2 Stämme von Trypanosoma Brucei benutzt, Stamm Morgenroth aus dem Pathologischen Institut Berlin und Stamm Ferox. Der erstere ist gegen Arsenikalien sehr stark empfindlich — 1: 15 000 Salvarsan intravenös bei Mäusen ist ungefähr die Heildosis — und zeigt auch gegenüber Farbstoffen eine normale Empfindlichkeit. Der zweite ist halbfest gegen Arsenikalien — Heildosis Salvarsan 1/800—1/900 intravenös pro 20 g Maus. Gelegentlich wurden auch andere Stämme zur Prüfung herangezogen, die Resultate wichen aber

in keiner Weise von den mit den oben genannten Stämmen erzielten ab".

Was die Toxizität des Präparates anlangt, so waren bei mehrfacher Verabreichung 0,5 g pro kg Körpergewicht für Meerschweinchen tötlich, während 0,1 g pro kg nicht immer gut vertragen wurden.

Für Mäuse beträgt die Toxizitätsgrenze intrastomachal etwa 0,01 g pro 20 g Maus.

Zusammenfassend kann wohl gesagt werden, daß das Tryparsafrol bei der experimentellen Infektion der Mäuse, Ratten und Meerschweinchen mit Stämmen von Trypanosoma Brucei auch bei den größten zulässigen Dosen eine Heilwirkung nicht besitzt.

Dieser Meinung treten Brieger und Krause (343) mit der Behauptung entgegen, Ritz habe die Versuchsbedingungen nicht eingehalten.

Sowohl das Tryparsafrol als auch dessen Derivat, das Novotryparsafrol seien durchaus ungiftig, im Gegensatz zur Ansicht von Ritz. Die abführende Wirkung, die das erstere Präparat noch besitze, sei dem letzteren nicht mehr eigen.

Nierenschädigungen, die Tryparosan schon in Dosen von 0,05 hervorrufe, werden weder durch Tryparsafrol noch durch Novotryparsafrol bewirkt.

Aus den Berichten anderer Autoren geht hervor, daß Tryparsafrol ein ausgezeichnetes Heilmittel bei Tsetse, Maul- und Klauenseuche, chronischer Schweineseuche etc. ist, und daß die Mißerfolge bei der Schlafkrankheit vielleicht nur auf die falsche Anwendung der Präparate zu beziehen sind.

Das Trypan [Ehrlich-Shiga (73) und Schoull und Vullien (255)] ist ein braunes, wasserlösliches Pulver, das chemisch aus 1 Mol. tetrazotitrierter Benzinmonosulfosäure und 2 Mol. naphthylamindisulfosaurem Natrium zusammengesetzt ist [v. Jaksch (123)].

Nach den Beobachtungen von Schoull und Vullien (255), ist das Trypan speziell bei Lymphdrüsenentzündungen

und Magenkarzinomen heilkräftig. In einem Fall soll Heilung, in einem anderen Fall Besserung eingetreten sein.

Vullien berichtet von einem inoperablen Mammakarzinom, das sich durch 5,5 g Trypanrot, innerhalb 9 Tagen verabreicht, so modifizierte, daß eine operative Entfernung vorgenommen werden konnte.

Trypanrot wird in Dosen von 0,5 g, in 40 ccm künstlichem Serum gelöst, auf 35° erwärmt, in den Oberschenkel injiziert.

Die Wirksamkeit des Trypanrots gegen Trypanosomen ist nach Tappeiner (292) auf die gleiche Weise zu erklären, wie bei dem Fuchsin.

Auf diese Eigenschaft wiesen Ehrlich-Shiga (73) zuerst hin und Frank (86) erzielte mit Trypanrot schon nach einmaliger Injektion Heilerfolge bei experimenteller Trypanosomiasis.

Bei der Schlafkrankheit werden durch Trypanrot, kombiniert mit arseniger Säure oder Atoxyl gute Erfolge erzielt von Thomas (293), Brumpt et Wurtz (44), Laveran (148).

Das Trypanrot wirkt nach Jowett (129) intravenös und subkutan günstig beim Gallenfieber des Rindes.

Per os entfaltet es diese Wirkung nicht.

Allerdings berichtet Bevan (24) von einer Trypanosoma, die besonders virulent gegen Atoxyl und Trypanblau — ein Farbstoff aus der Reihe der Benzidinfarbstoffe — völlig widerstandsfähig war.

Die Erfahrungen Bumanns (46) sprechen für einen wirksamen, günstigen Einfluß, den das Trypanblau auf den Verlauf der Piroplasmose junger Hunde ausübt.

Jedoch konnte durch das Blut eines mit Trypanblau geheilten Hundes noch nach 10 Tagen ein Hund mit Piroplasmose infiziert werden.

Der geheilte Hund erlangte eine Immunität von 63 Tagen.

Nach Einverleibung von Trypanblau wird zuerst ein roter Urin ausgeschieden.

Dies rührt von einer geringen Beimengung einer roten dialysierbaren Farbstoffkomponente des Trypanblaus her. Da

die Niere dialysierbare Substanzen leichter und schneller ausscheidet wie kolloidale, ist dieser Vorgang verständlich. [v. Möllendorf (341)].

Malachitgrün, Chlorzinkdoppelsalz des Tetramethyldiamidotriphenylkarbinols, wurde von Wendelstadt (311. 312) zur Behandlung der Tsetsekrankheit, verursacht durch Nagana-Trypanosomen, verwendet.

Das Blut stark infizierter Ratten und eines Affen war 24—36 Stunden nach Injektion von 1 cm^3 wässriger Brillantgrünlösung (Malachitgrünlösung) vollständig von Flagellaten frei.

Nach einigen Tagen jedoch waren sie wieder vorhanden.

Die Injektionen, die den ursprünglichen Effekt hatten, ließen sich, wegen auftretender Nekrosen nicht beliebig lang fortsetzen.

Es wurden deshalb einem infizierten Tier in Zwischenräumen von 2—3 Tagen 3 Injektionen von Brillantgrün gemacht und dann in der Folge täglich 1 mmg Arsenik.

Ein Tier, bei dem schon am zweiten Tage nach der Infektion Brillantgrün gegeben worden war, wurde geheilt.

Dieses Tier erwies sich gegen nochmals versuchte Infektion immun, und mit seinem Blutserum ließen sich andere Tiere immunisieren.

Die sonst stark vergrößerte Milz der Versuchstiere nahm nach Behandlung mit Brillantgrün wieder ihre normale Größe an.

Frank (86) konnte in keinem Fall auf die gleiche Weise eine Heilung erzielen.

Das Malachitgrün wurde von Heryng (111) benutzt, um eitrige Infektion von Operationswunden nach Larynxtuberkulose zu vermeiden.

Zu diesem Zwecke empfiehlt er wärmstens eine 1—2%ige Malachitgrünlösung.

Auf Grund der Angaben Behrings ging er, nachdem er einige Jahre Methylviolett mit guten Erfolgen verwendet hatte, zum Malachitgrün über.

Der Autor findet, daß angesichts der hervorragenden therapeutischen Wirkungen die diesem Farbstoff gemachten Vorwürfe, wie die schwer zu beseitigenden färberischen Verunreinigungen, der bei seiner Anwendung im Kehlkopf auftretende unangenehme Geschmack und das leichte Brennen, verbunden mit dem Gefühl der Trockenheit, von untergeordneter Bedeutung sind.

Bei der Benutzung des Malachitgrüns verfährt der Verfasser folgendermaßen:

„Das Malachitgrün soll nur mittels Wattepinseln bis zur tiefdunkelgrünen Färbung der Wundflächen aufgetragen werden. Man vermeide sorgfältig jeden Ueberschuß des Medikamentes und tauche deshalb den Pinsel in eine kleine, nur soviel Farbstoff enthaltende Schale, daß der Wattepinzel die ganze Flüssigkeit in sich aufsaugt.

Nach dem Bepinseln soll der Kranke eine Weile nicht husten".

Nach v. Jaksch (123) erzeugt das Malachitgrün an Nebenwirkungen evtl. Dermatitiden und Ekzeme.

Die Hautaffektion ist ein Erythem, das zu enormem Oedem des Gesichtes, der Hände, des Skrotums und des Penis führen kann und sich bei evtl. bösartigem Verlauf blitzschnell über die ganze Epidermis verbreitet und Blasenbildung in der Haut (bullöse Dermatitis) verursachen kann.

Speziell nach dem Arbeiten auch mit Malachitgrün hat Blaschko (28, 29, 30) solche schwere Symptome beobachtet.

Die Prognose ist günstig.

Die Therapie muß möglichst in der Prophylaxe liegen.

Die akuten Erytheme erfordern absolute Bettruhe, Einpudern der affizierten Stellen und Kühlsalben.

Mit Almatein, einem Kondensationsprodukt aus Hämatoxylin und Formaldehyd hat Fiertz (79) von 170 Krankheitsfällen 155 Heilungen erzielt.

Darunter waren 45 Fälle von Enteritis, 35 Fälle von Urticaria, 3 Fälle von Arzneiexanthemen, 58 Fälle von Ulcera cru-

ris, 13 Fälle von Ekzemen impetiginöser Natur und 1 Fall von Erosionen des Muttermundes.

Fiertz (79) spricht sich sehr lobend über das Mittel aus. Zur innerlichen Darreichung rezeptiert er folgendermaßen:

Almatein 1,0 (evtl. noch Elaeosach. Menth. 0,2)
M. D. S. Morgens und abends ein Pulver.

Für Kinder wird die Hälfte, für Säuglinge ein Viertel der Dosis verordnet.

Aeußerlich wird Almatein in Form einer Salbe angewandt.

Vom Haematoxylin ist noch durch Valenti (299) bekannt geworden, daß es ebenso wie Brasilin und Karthamin in Dosen von 0,06—0,1 pro kg beim Hund oder Kaninchen subkutan injiziert nach 24 Stunden Temperatursteigerungen von 1,0—1,5° erzeugt, der als Ursache wahrscheinlich eine Steigerung der Oxydationsprozesse zu Grunde liegt.

In dieser Dosis wirken diese Farbstoffe nicht toxisch.

Ganz kurz soll noch die Bedeutung der Anilinfarbstoffe für die vitale Färbung, welche eine außerordentliche Wichtigkeit in der modernen Chemotherapie besitzt, besprochen werden.

Unter einem vitalen Farbstoff versteht man jetzt einen Farbstoff, der

1) längere Zeit im Körper verweilt,
2) nicht zu toxisch ist,
3) in das Zellinnere hineingelangt

und womöglich Gebilde zur Darstellung bringt, die unseren sonstigen optischen Hilfsmitteln nicht zugänglich sind [Goldmann (96, 97)].

„Das histologische Grundprinzip jeder wirklichen, d. h. für das Leben des Tieres unschädlichen und lange Zeit bewahrten vitalen Färbung ist das Hervortreten von Granulis, das sind Elementarorgane der Zelle, im Zelleibe (und zwar nur in diesem); niemals werden Fäden, Netze oder Waben sichtbar, nie färbt sich der Kern.

Die Größe der Granula ist für den Färbungseffekt nicht entscheidend".

Ihre Elektivität den Farbstoffen gegenüber, die auch in dem Sinne besteht, daß diese verschieden lang festgehalten werden, beweist, daß die Granula als lebende Elemente der Zelle aufzufassen sind, eine Meinung, die im Gegensatz zur Ansicht Ehrlichs steht, der diese Granula für Stoffwechselprodukte hält.

Es ist interessant zu konstatieren, daß jene Farbstoffe, die wie z. B. die Violettfarben, die Pigmentkörnchen am besten färben, entweder keine oder nur unvollkommene Färbung der vitalen Granula hervorrufen [Fischel (81)].

Plato (211) hat bezüglich der vitalen Färbung mit Neutralrot experimentelle Untersuchungen angestellt, die ihn zu dem Ergebnis führten, daß sich in lebenden Leukocyten „mit Vorliebe solche Substanzen eiweißartiger Natur, die durch Phagocytose in dieselben aufgenommen sind (Mikroorganismen, rote Blutkörperchen, Spermatozoen, Zerfallsprodukte anderer Zellen, Blutplättchen, Hühnereiweiß etc.) vital färben".

„Die Färbung des größten Teils dieser Einschlüsse ist abhängig vom Leben der einschließenden Zelle. In stark geschädigten und absterbenden Zellen tritt die Färbung nicht auf, resp. sie verschwindet bald".

„Eine intensive und andauernde Färbung tritt nur im Granuloplasma auf. Das Hyaloplasma und die Vakuolen sind der Färbung ungünstig".

„Die vitale Färbung ist gebunden an die Lage des gefärbten Gebildes in der Zelle. Beim Austritt aus der Zelle tritt Entfärbung ein".

„Die vitale Färbung intrazellularer Mikroorganismen ist abhängig von dem Lebenszustand derselben, sowie von der Schädigung, die sie der einschließenden Zelle zufügen".

„Am Granuloplasma lassen sich unter bestimmten Umständen dem Neutralrot gegenüber oxydierende, am Hyaloplasma reduzierende Eigenschaften nachweisen".

Durch diese Fähigkeiten wird wahrscheinlich das Neutralrot in reversibler Weise in ein farbloses Leukoprodukt umgewandelt, wodurch der Wechsel von Färbung und Entfärbung unter verschiedenen Verhältnissen verständlich erscheint.

Nach den Versuchen von Suida (288) u. a. scheint es bei der Vitalfärbung im Zellinneren tatsächlich zu einer Verbindung gewisser Gruppen im Eiweiß mit den Farbstoffen zu kommen, Ruhland (240) sowie Höber und Nast (112) legen besonderes Gewicht auf den Parallelismus von Vitalfärbungsvermögen und Dispersitätszustand.

Mit den genannten Autoren übereinstimmend glaubt Schulemann (259, 260), daß der Lösungszustand, worin sich die Farbstoffe befinden, für das Vitalfärbungsvermögen von großer Bedeutung sei.

„Nur die sogen. hydrophilen Kolloide [Ostwald (199)] färben vital, während die Suspensionskolloide nicht im Stande sind, Zellen vital anzufärben. Ebenso verhalten sich die nicht kolloide, sondern wirkliche Lösungen gebenden Farbstoffe, weil sie sehr rasch wieder aus den Zellen ausgeschwemmt werden".

Schulemann stellte seine Versuche mit einer außerordentlich großen Anzahl von Farbstoffen an, unter denen diejenigen einen für seine Entwicklungen wichtigen Platz einnehmen, deren Molekül durch Sulfosäuregruppen (— SO_3H) substituiert erscheint. Er erklärt den Einfluß der Einführung dieser Gruppen (Verminderung des vorhandenen Vitalfärbungsvermögens) damit, daß durch die Sulfurierung hauptsächlich der physikalische Zustand der Farbstofflösung beeinflußt wird, weil mit der Zahl der eingeführten Sulfosäuregruppen die Farbstofflösungen sich mehr und mehr vom kolloidalen Zustand entfernen und in wirkliche Lösungen übergehen.

Er faßt seine Meinungen dahin zusammen, daß „das Vitalfärbungsvermögen einer Substanz nur indirekt abhängig ist von der chemischen Konstitution. Diese bedingt einen bestimmten physikochemischen Grundcharakter der Farblösungen, durch den die Substanzen resorbierbar werden".

Die Fixation des durch die Zellmembran durchgedrungenen Farbstoffes erfolgt dann durch rein chemische Bindung im Inneren der Zelle, welche Festlegung ein in der Zelle vorhandener Reaktionskörper (Fetteiweißverbindung?) besorgt.

Nach Schulemann (259, 260) besteht die Fixation des Farbkörpers in einer Farblackbildung analog der Bildung der Komplexsalze im Sinne der A. Werner'schen (314) Anschauungen.

In einer weiteren Arbeit, die sich mit der vitalen Färbung nach Trypanblau, das sich intravenös injizieren läßt, weil es mit Serum keine Fällung gibt, wie das Isaminblau und das von Goldmann (96, 97) verwendete Pyrrol, erklärt Schulemann (258) als vital wirksame Gruppen hauptsächlich die beiden HO-Gruppen des Trypanblaus und die Kernstruktur, an der sie befestigt sind.

Die Sulfogruppen hält er nur für die Löslichkeitsverhältnisse bedeutsam.

Als notwendige Grundlage für eine Vitalfärbung sieht er folgendes Kerngerüst an:

Im Gegensatz zu Fischel (81), Mesnil und Nicolle hält er die Amidogruppe (NH_2) zur vitalen Färbung nicht notwendig.

Die Urform der Granula ist ihm eine labile chemische Gruppe (Rezeptor) des Protoplasmas, welche mit irgend welchen gelösten Stoffen in Reaktion tritt und Sekrete, Pigmente, Granula etc. bildet. Nach der Ausstoßung wird der gleichfalls dadurch verloren gegangene Rezeptor wieder ersetzt.

Es kann „nie von einer vitalen Wirkung eines Farbstoffes die Rede sein, sondern für jedes vital gefärbte Gebilde ist bei jeder Tierart, jeder Zellkategorie und für wechselnde physiologische Zustände der Zelle seine Natur festzustellen."

Schulemann (258) kommt (durch seine Versuche) zu dem Schlusse, daß die von Goldmann (96, 97) verwendeten Farben sich mit den oben gekennzeichneten chemischen Gruppen an Rezeptoren anlagern und diese sichtbar machen.

Bleibt die Vitalfärbung wie in pigmenterfüllten Sternzellen der Leber und in mit Erythrozyten vollständig erfüllten Makrophagen der Blutdrüsen aus, so läßt sich dies wohl so erklären, daß in diesen Fällen alle Rezeptoren, die sonst die vitalen Farben aufnehmen, mit dem Verdauen der Einschlüsse beschäftigt sind.

In den bereits mehrfach erwähnten Versuchen Goldmanns (96, 97) wurde eine vitale Färbung mit Trypanblau, Isaminblau und Pyrrolblau versucht.

Trypanblau, ein blauer Farbstoff aus der Reihe der Benzidinfarbstoffe, entfaltet seine histiochemischen Wirkungen nach subkutanen (Maus, Ratte), intraperitonealen (Meerschweinchen) oder intravenösen (Kaninchen) Injektionen.

Das Isaminblau zählt zu der Reihe der sulfonierten Farbstoffe und besitzt entsprechende Säureeigenschaften. Es ist außerordentlich leicht wasserlöslich und verhält sich bezüglich der vitalen Färbung genau wie das Pyrrol, weshalb es nicht gesondert besprochen werden soll.

Das Pyrrollblau entsteht durch Kondensation von Tetramethyl-diamino-benzhydrol und Pyrrol.

Es ist in jeder Konzentration in Wasser löslich. Obgleich es den basischen Farbstoffen zuzurechnen ist, wirkt es nicht absolut basisch, gleicht vielmehr wegen seines Pyrrolrestes eher dem Phenol.

Im Blutserum ist es, ohne gefällt zu werden, nur in geringer Konzentration löslich im Gegensatz zum Trypanblau, wodurch sich auch die außerordentlich schnelle Färbung durch das letztere und die langsame, allmählich fortschreitende Farbstoffaufnahme von Seiten der Gewebe nach Pyrrolblauinjektionen erklärt.

Analog ist die verschieden schnelle Ausscheidung der Farbstoffe begründet.

Sie werden, wie Goldmann (96, 97) meint, unverändert durch die Niere, Leber und Milchdrüsen ausgeschieden.

Bei der vitalen Pyrrolfärbung sind die Träger des Farbstoffes die „Pyrrolzellen", Derivate des Bindegewebes.

Pyrrolzellen, die Makrophagen Metschnikoffs, sind Zellen von mittlerer Größe, variabler Gestalt und variabler Kernform.

Ihr Protoplasma ist mit gleichmäßig runden Granulis erfüllt, die wahrscheinlich aus einer Eiweißfettverbindung bestehen, in dem Sinne, daß die Eiweißhülle als ein Schutzkolloid wirkt.

Sie sind mit Ausnahme des Zentralnervensystems in den Bindegeweben aller Organe vorhanden und zwar besonders reichlich dort, wo sich lebhafte Stoffwechselvorgänge physiologischer oder pathologischer Art abspielen.

In hohem Maße eignet ihnen die Fähigkeit amöboider Bewegung.

Den Pyrrolzellen entsprechen die Kupffer'schen Sternzellen der Leber, die Retikulumzellen der Blut- und Lymphdrüsen, die Zwischenzellen des Hodens.

— Von den Kupffer'schen Sternzellen hat Schulemann (258) den Eindruck, daß sie einfach ein besonderer physiologischer Zustand der Kapillarendothelien sind. —

Dieser Gruppe gemeinsam ist das Vermögen, gelöste Substanzen des Blutserums in ihren Granulis zu binden und sie außerordentlich lang darin zu fixieren.

Mit Ausnahme des Blutgefäßsystems und des Zentralnervensystems, das durch den als eine Art Filter dienenden Plexus chorioideus vor dem Farbstoff geschützt ist, werden alle Gewebe, je nachdem die Pyrrolzellen bezw. ihre Analoga mehr oder weniger reichlich vorhanden sind, stärker oder schwächer gefärbt.

Das Pyrrolblau färbt in erster Linie die Zellen, die eine innere Sekretion ausüben, im Gegensatz zum Neutralrot, welches fast in allen Zellen des Organismus die Granula färbt.

Nach subkutanen Injektionen von Pyrrolblau wurden alle sichtbaren Teile vollkommen blau gefärbt.

Wenn auch eine Gesundheitsschädigung an den Tieren danach nicht sogleich sichtbar in Erscheinung trat, so war doch mit der Zeit eine ungünstige Einwirkung der Pyrrolblauinjektionen auf die behandelten Tiere im Vergleich zu den unbehandelten zu konstatieren.

Die Plasmaelemente, die durch den Farbstoff gesättigt wurden, zeigten sich in ihren normalen Funktionen doch beeinflußt.

Besonders interessant war nun nach diesen Injektionen, daß Läsionen und Geschwulstbildungen der Haut zuerst gefärbt wurden, wie überhaupt eine besondere Affinität des Farbstoffes zu den Geschwulstzellen bestand, so zwar, daß, wenn eine Geschwulstbildung erst nach der Farbinjektion auftrat, die schon bestehende Färbung von Geweben zurückging und der Farbstoff sich in der Nähe der Geschwulstregion derart anhäufte, daß diese allein gefärbt erschienen.

Goldmann (96, 97) möchte diese „Ablenkung der Färbung“ durch die lockere Bindung des Pyrrolblaus an Eiweiß erklären.

Bezüglich der Ausscheidungsverhältnisse der intravital injizierten Farbstoffe bemerkte Möllendorf (175), daß bald nach subkutanen Injektionen von Neutralrot, Pyrrolblau, Bismarckbraun, Nigrosin, Natronkarmin, die Farbstoffe im Magendarmkanal angetroffen werden.

Auf Grund einer Reihe von Versuchen kommt Möllendorf (175) u. a. zu folgenden Resultaten:

1.) „Eine Reihe von Farbstofflösungen werden nach subkutaner Einverleibung durch Magen und Leber in den Darmkanal ausgeschieden, den sie durchwandern. Dabei treten sie nacheinander mit dem Zottenepithel in Berührung und werden resorbiert.“

2.) „Bei der Resorption sind die Zylinderzellen diffus gefärbt. Der aufgenommene Farbstoff wird teilweise vorübergehend in die Granula von wandernden Stroma-

zellen deponiert. Ferner gelangt Farbstoff durch die Becherzellen und Paneth'schen Zellen zur Ausscheidung. Endlich wird auch ein Teil des Farbstoffes durch Blut- und Lymphgefäße dem Körperinnern zugeführt."

3.) „In der bei der Resorption erfolgenden Ausscheidung des Farbstoffes erkennen wir einen Abwehrmechanismus gegen das Eindringen bestimmter Substanzen in den Körper."

Während des Druckes finde ich noch eine Veröffentlichung von Danysz in den Annales de l'institut Pasteur, März 1914, worin Danysz die Resultate seiner chemotherapeutischen Versuche bespricht.

Von dem Gedanken ausgehend, kombinierte chemische Substanzen zur Behandlung von Infektionskrankheiten zu verwenden, wurde Argentum intricum mit verschiedenen Anilinfarbstoffen kombiniert und durch Zusatz von Kochsalz eine zur lokalen und allgemeinen (intravenöse Injektion) geeignet erscheinende Lösung hergestellt.

Diese Lösung erwies sich als recht wirksam gegenüber experimentellen Schankergeschwüren (bei Affen und Kaninchen).

Bei Paralyse trat eine vielversprechende Änderung der Blutreaktion ein. Leider wurden jedoch die Venen, in welche die Injektionen vorgenommen wurden, stark affiziert.

Literatur.

1. Albrecht, Frktf. Zeitschr. f. Pathol. 1907, Bd. I, S. 359.
2. Althen, München. med. Wochenschrift, 1893.
3. Anschütz, Zeitschr. f. Bakteriol. Abt. Origin. 54. 1910.
4. Arneth, i. Spez. Diagn. u. Therap. Hrsg. Guttmann. 1911.
5. Atkinson, Lancet, 16. Mai 1903.
6. Audibert und Rouslacroix, Presse médicale, 1911, No. 2.
7. Auerbach, Klinisch-therapeutische Wochenschr. 1909, No. 24.
8. D'Aulnay, Bull. général de Therap. 1893.
9. Balzer, Archiv f. Dermatologie, 112. Bd., Seite 280.
10. Balzer et Gaucher, Annales de dermat. et de syphil. 1899, Seite 683.
11. Bantlin, Münchner med. Wochenschr. 1912, 39. S. 2107.
12. Barrat, 15. Februar 1913.
13. Baruch, Münchner med. Wochenschr. 1910, 35. S. 1830.
14. Beck, C., Münchner med. Wochenschr. 1911, 4. S. 2195.
15. Beck, J., Annals of Otol. Rhinol. and Laryng. 1910. 2.
16. Bendix. IV. Demonstrationsabend Charlottenburger Aerzte vom 6. Februar 1913.
17. Benecke, Dissertat. Fricke.
18. Benthin, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1911, Bd. II, Heft 2, Seite 227.
19. Bergmann, Deutsche Medizinalzeitung 1906. 5. S. 46.
20. Berlioz, Gaz. méd. de Belge. 1902.
21. Berthier, Liebreich und Langgard, Kompendium 1907.
22. De Beurmann, Arch. f. Dermatol., Bd. 109, Seite 361.
23. Benthin, Zeitschrift für Krebsforschung. 1911.

24. Bevan, The Journal of Tropical Médicin and Hygien, 1911, Bd. XIV.
25. Bezais, Therapeoticzeskoje Obosrenye, 1913, No. 12 und 13.
26. Bialob'rzeski, Deutsche Medizinal-Zeitung, 1913, 74.
27. Binz, Deutsche Klinik, Bd. I, Seite 169.
28. Blaschko, Deutsche Med. Wochenschr. 1891, 45. 46.
29. — Deutsche Mediz. Wochenschr., 1892. 7.
30. — in Weyl, Hdb. d. Arbeiterkrankheiten 1898, S. 765 u. 771.
31. Bodoni, Zentralbl. f. innere Medizin, 1900. 28.
32. Boinet, Marseille médicale, 1911. 15. Juni.
33. Bonnet, Presse médic. 1901, 81.
34. Borst, Med. Klinik, 1910, 14, Seite 562.
35. Boskowsky, Wratsch Gosebu, 1909.
36. Braunstein, Berl. klin. Wochenschr., 1913, 24. S. 1102.
37. Bresgen, X. internat. med. Kongreß, 1889.
38. Brieger u. Krause, Berl. klin. Wochenschr. 1912. 49. Seite 1453.
39. Brienet et Trintignau, Bull. méd. 1892.
40. Broden u. Rodhain, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. XIV, 1910, S. 215.
41. Brosch, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med., Bd. 162, S. 32.
42. Bruhn, Therap. Neuheiten, 1908. 9.
43. Bruhns, Lehrbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 2. Aufl. 1912. S. 612.
44. Brumpt et Wurtz, Comptes rend. sec. Bibl. 1905.
45. Bukoemsky, Russky Wratsch, 1906, 35.
46. Bumann, Zeitschr. f. Hygiene LXVII. Bd. 1910. S. 190.
47. Cechetelli-Ippoliti, Gaz. degli osped. 1902.
48. Cernezzi, Gaz. degli osped. 1909, 14.
49. Chachlow, Russkiy Wratsch, 1913, 5.
50. Chaleix-Vivre et Köhler, Semaine gynécol. 1900.
51. Chauffard u. Siredey, Rev. intern. de méd. 1907. 1. Seite 19.
52. Chauffal, Journ. de Pract. 1908.

53. Chichelo, Zit. nach Semaine méd. 1910, S. 70.
54. Churchman, Journ. of experim. med. 1912.
55. Combenale-Delearde, ref. in Mercks Jahresbericht. 1904.
56. Coomes, Americ. Pract. 1900.
57. Cords, Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde, 1910, Jan.
58. Courmont, Liebreich u. Langgard, Kompendium, 1907.
59. Curschmann, Therap. Monatsh. 1911, No. 12.
60. Dauthuile, Nord médicale 1909, 1. August.
61. Davis, John Hopkins hosp. Bullet. 1909, Juni.
62. Decker, Med. Klinik, 1912, 49. S. 1990.
63. Dobrowolskaya, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 83, S. 122.
64. — Russkiy Wartsch, 1912, 44.
65. Dombinski, Monatsbl. f. Ohrenheilkunde, 1910, S. 810.
66. Dornec, Thése de Paris, 1895.
67. Dornblüth, Die Arzneimittel d. heut. Med. 9. A. 1903.
68. Dreifuss, Deutsch. Med. Wochenschr. 1910. 1. S. 52.
69. Dubar, Presse médicale, 1912, 47.
70. Ducros, Deutsch. Med. Woschenschr. 1909, 29. S. 1294.
71. Edelmann u. Müller, Dtsch. med. Woschenschrift, 1913, 47.
72. Ehrlich-Leppmann, Deutsch. med. Wochenschrift, 1890.
73. Ehrlich-Shiga, Berl. klin. Wochenschr. 1904, 13.
74. Ehrmann, Monatsschr. f. pr. Dermat. 1909, XLVIII. S. 18.
75. Eichhorst, Handb. d. spez. Phatol. u. Therap. innerer Krankheiten, Bd. IV, 1909. S. 567.
76. Einhorn, Liebreich u. Langgard, Komp. 1907.
77. Enderlen, Würzburger Aerzteabend, 1908.
78. Fairise et Jamin, Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. Bd. 25, No. 5, S. 525.
79. Fiertz, Korresp. f. Schweizer Aerzte, 1913. 10.
80. Fiorito, Arch. per le Scienze med. 1909, 19.
81. Fischel, Anat. Hefte, Bd. LII u. LIII.
82. Fischer, New York med. Record, 1892.

83. Fischer, B., Münchner med. Wochenschr., 1906. 42.
84. — Münchner med. Wochenschr., 1904, 14.
85. Fleckseder, Mittlg. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilkunde in Wien, Jahrg. 1912, No. 8, S. 126.
86. Frank, Dissertation. Jena 1909.
87. Fricke, Dissertation, Marburg 1909.
88. Führer, Arch. f. exp. Phatol. u. Pharmakol. Bd. 69, 1. Seite 29.
89. Gaudier, Annales des mal. de l'oreille, 1910, April.
90. — Revue de thérap. 1910, S. 671.
91. Gautier, Semaine médicale, 1901, 43.
92. — Gaz. méd. de Belge. 1901.
93. Gebert, Therap. Monatshefte, 1893.
94. Geipel, Münch. med. Wochenschr. 1901, 20, S. 1057.
95. Glas, Zeitschr. f. Laryngol. Bd. IV, 1912. S. 816.
96. Goldmann, Beitr. z. klin. Chirurgie, Bd. 64, 1909. S. 193.
97. — Berl. klin. Wochenschr. 1912.
98. Greischer, Zeitschr. f. Krebsf. 1911, Bd. I, H. 1, S. 113.
99. Grossmann, Arch. f. Ohrenheilk., Bd. 82, H. 1 u. 2.
100. Grünwald, Münch. med. Wochenschr. 1906, 28.
101. Gurbski, Zentralblatt f. Chir., 1910, 49.
102. — Medycyna i. Kron. 1911. 38.
103. Guttmann-Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr. 1891, 39.
104. Hanke, Wiener klin. Wochenschr. 1899, S. 725.
105. Hayward, Münch. med. Wochenschr. 1909, 36.
106. Hébert u. Lamoureux, Rev. méd. de la Normandie, 1906. 25. Nov.
107. Heermann, Deutsch. med. Wochenschr. 1909, 22. S. 977.
108. Heimann, Therap. Monatsschr. 1893, S. 76.
109. Hellat, Petersburger med. Wochenschr. 1892.
110. Herxheimer, Deut. med. Wochenschr. 1892, 1.
111. Heryng, Verhandl. d. I. Int. Laryngo-Rhinol-Kongr. Seite 394.
112. Höber und Nast, Biochem. Zeitschr. 50. 418. 1913.
113. Höring, Memorabilien 1893.

114. Hoffa, Deut. med. Wochenschr. 1913, 25. S. 1209.
115. Holinger, Münch. med. Wochenschr. 1911, 4. S. 2195.
116. Horowitz, Zentralbl. f. d. ges. Therap. 1903, 2.
117. Hübner, Münch. med. Wochenschr. 1909, 8. S. 424.
118. Huegenin, Arch. de méd. éxp. et d'anat. pathol. 1910. Seite 422.
119. Hughes und Lovlace, Philad. med. 1902.
120. Jacobi, Semaine médicale 1906, 47. S. 562.
121. Jacobs, Intern. Zentralb. f. Laryngol. 1913, 11. S. 540.
122. Jacobsthal, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. XX. No. 11, S. 512.
123. v. Jaksch, Vergiftungen 1910. S. 343 u. 344.
124. Jankau, Taschenb. f. Ohren-, Nasen- u. Halsärzte. 11. A.
125. Jesionek, Münch. med. Wochenschr. 1904, 19, 22, 23.
126. Jessner, Dermatalog. Vorträge f. Prakt. Heft 8, 1910. Seite 78.
127. Jochmann, Lehrb. d. Therap. inn. Krkh. II. Bd. S. 101.
128. Jores, Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 529.
129. Jowett, Journ. of trop. etc. science. 1910.
130. Ishio Haga, Zeitschr. f. Krebsf. XII. Bd. 3. H. S. 525.
131. Iwanoff, Deut. med. Wochenschr. 1901, 18.
132. Kähler, Med. Klinik, 1908. 22.
133. Kahane, Die Arzneitherapie d. Gegenwart 1910.
134. Kasem-Beck, Zentralbl. f. klin. Med. 1893, 25.
135. Katz, Deut. med. Wochenschr. 1910, 36. S. 1665.
136. Katzenstein, Therap. Monatsbl. 1891.
137. Kellerer, Münch. med. Wochenschr. 1890.
138. Klemperer, Therap. d. Gegenwart. 1900, 2.
139. Koch, Deut. med. Wochenschr. 1900, 49, 50.
140. Koch und Noguera, Ref. in Mercks Jahrb. 1905.
141. Kopytko, Wratschebnaya Gazeta 1913, 10.
142. Kositschek, Münch. med. Wochenschr. 1911, 41. Seite 2195.
143. Kostuerin, Wratsch. 1894.
144. Krajca, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 1969.

145. Kroll u. Lazarewski, Monatsh. f. Ohrenheilk. 1910. Seite 810.
146. Landouzy & Brouardel, Annales d'Hygiène. Bd. XLIV, 2, S. 137.
147. Lassar, Archiv f. Dermatologie Bd. 90.
148. Laveran, Comptes rend. soc. Bibl. 1905.
149. Leber u. Prowazek, Berl. klin. Wochenschr. 1911, 5.
150. Lemaire, Echo médic. du Nord 1910. 12. Juni.
151. Lémoine, Progrès médic. 1895.
152. Lewies, Dissertation Würzburg.
153. Lewin, Wiener klin. Wochenschr. 1913. S. 13.
154. — Münch. med. Wochenschr. 1913, 28.
155. Liermann, Münch. med. Wochenschr. 1911, 42.
156. Lincoln, New York med. Journ. 1891.
157. Löffler, Deut. Klinik II. Bd. 1903. S. 737.
158. Löhlein, Reichs-Medizinal-Anz. XXXVIII, No. 24. S. 73.
159. Lyle, Med. Record, 16. Nov. 1912.
160. Mac Donagh, Zit. in Semaine médic. 1909. S. 570.
161. Mackenzie, The Brit. Journ. of Dermat. 1898. Nov.
162. Madden, British med. Journal 1895.
163. Marks, Zeitschr. f. Immunität u. experm. Therapie 1909 Band II.
164. Masucci, Arch. intern. delle Spec. med. chir. 1892.
165. Matthes u. Garré, Lehrb. d. Therap. innerer Krankh. II. Bd. S. 367.
166. May, Journ. of the Amer. med. assoc. Vol. LVIII 1912, 16.
167. Mazzolani, s. Seiffert, Handb. d. ges. Therap. v. Penzold-Stintzing.
168. Meyer, Inaugural-Dissertation 1909.
169. Mercks, Jahresberichte 1910 u. 1911.
171. Michaelis, Med. Klinik 1911, 4. S. 139.
172. Michailow, Petersb. med. Wochenschr. 1899, 23.
173. Moir, Americ. Pract. 1900.
174. Moldovan, Biochem. Zeitschr. 47. S. 421—446, 1912.
175. Möllendorf, Deut. Med. Wochenschr. 1913, 34. S. 1631
176. Morawetz, Therap. Monatsh. 1909. 9.

177. Mori, Virchow-Arch. 1912. Bd. CCVIII S. 333.
178. Mosetig-Moorhof, Liebreich u. Langgard, Komp. 1907.
179. Mülhens, Deut. med. Wochenschr. 1903, 35.
180. Nagelschmidt, Arch. of Dermatol. Bd. 84.
181. Nager, Korresp. f. Schw. Aerzte 1911, 23.
182. Nauverts et Chancel, Liebreich u. Langgard. Kompen. 1907.
183. Neisser: F. Nagelschmidt.
184. Netschajeff, Deut. med. Wochenschr. 1893.
185. Neumayer, Deut. Zeitschr. f. Chirurg. 1910. S. 620.
186. Neusthal, Liebreich u. Langgard, Komp. 1907.
187. Nichols, New-York med. Record 1893.
188. Nocht, Handb. d. ges. Therap. v. Pentzold-Stintzing. Bd. I. S. 279.
189. Nocht u. Werner, Deut. med. Wochenschr. 1910, 34.
190. Noguchi, Journ. of experim. Medic. Vol. 9 S. 281.
191. — Nouveaux remèdes 1909, S. 315.
192. Noguera, Revista de medizina y cirurg. pract. 1906. 7. Nov.
193. — Ref. in Mercks Jahresber. 1905.
194. v. Notthafft, Taschenb. f. Dermatolog. u. Urol. V. 1908.
195. D'Oelnitz, Rev. intern. de méd. 1911, S. 260.
196. Ollwig, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr. 1900, 2.
197. Ortner, Vorlesg. über spez. Therap. inn. Krankh. Bd. I. 2. Aufl. S. 151.
198. — Vorlesgn. über spez. Therap. inn. Krankh. Bd. II. 2. Aufl. 333 und 445.
199. Ostwald, Grundr. d. Kolloidchemie, 1913.
200. Painbleau u. Taconnet, Ref. in Mercks J. B. 1904.
201. Parenski & Blatteis, Therap. Monatsh. 1893. S. 16.
202. Parin, Dissertation Kasan 1912.
203. Patrzek, Therap. Monatsh. 1890.
204. Pavia, Therap. d. Gegenwart 1911. S. 47.
205. Pazzi, Liebreich Langgard, Kompend. 1907.
206. Pedenko, Wratschebnaja gazeta 1904, 13.

207. Pein, Therap. d. Gegenwart. 1910. März.
208. Perman, Hygien. 1894.
208a v. Petersen, Russkiy Wratsch 1912, 43.
209. Philippi, Würzb. Abhandl. 1913, H. 11, S. 31.
210. Pick u. Asahi, Berl. klin. Wochenschr. 1904, 37.
211. Plato, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 56. S. 868.
212. Pisko, Arch. f. Dermat. u. Syphil. 117. Bd. VI, S. 488.
213. Polland, Wiener med. Wochenschr. 1913, 38. S. 2394.
214. Pribram, Grundzüge der Therap. 2. Aufl. 1909.
215. Rabow, Therap. Neuheit. 1911. 3. Aufl.
216. Rajat, Les nouveaux remèdes. 1909.
217. Rambousek, Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. B. CXXI Abt. III. Mai 1912.
218. Rawls, Liebreich u. Langgard, Kompend. 1907.
219. Rebaudis, Semaine médic. 1909, 24. S. 594.
220. Rehn, Arch. f. klin. Chirurg. u. Mediz. 50. S. 588, 1896.
221. Reichmann, Liebreich u. Langgard, Kompend. 1907.
222. Reinhardt, Apothekerzeitung 1909, 10. S. 90.
223. Rénon, Presse médic. 1903, 43.
224. Rénon u. Gerauld, Gaz. de L'hôp. 1903.
225. Retzlaff, Deut. med. Wochenschr. 1912, 42.
226. Ribbert, Arch. f. path. Anat. u. Phys. u. f. klin. Med. Bd. 135.
227. Riedels Berichte 1908. S. 154, 193, 194, 243.
228. Riquoir, Le monde médic. 1912. April.
229. Riskin, Therap. d. Gegenwart 1900, 3.
230. Ritz, Berl. klin. Wochenschr. 1913, 30. S. 1387.
231. Robinson, New York. med. Journ. 1895.
232. Röhl, Zeitschr. f. Inn. und exp. Therap. Bd. I. 1908. H. 1.
233. — Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 152.
234. Roettger, Deutsch. med. Wochenschr. 1896. 15.
235. Rolleston, British Journ. of childr. diseases. Juli 1910.
236. Rollet, Presse médicale, 1901. 65.
237. Romberg, v. Mehrings Lehrb. d. Inn. Mediz. 7. A. 1911.
238. Rosin, Deutsch. med. Wochenschr. 1893. 44. S. 1068.

239. Rost, Arb. a. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 40. S. 171. 1912.
240. Ruhland, Jahresber. f. Wissenschaftl. Bot. 46. I. 1908.
241. Rutschinski, Russkiy Wratsch, 1910. 23. 51.
242. Ruysch, Militair geneskundig Tiytschrift, XIII. S. 159.
243. Sachs, Wiener klin. Wochenschr. 1911. 45. S. 1551.
244. — Arch. f. Dermat. Bd. 116. S. 555.
245. Saizeff u. Toporkoff, Ref. in Therap. d. Gegenwart. 1904. 4.
246. Saphier u. Zumbusch, Deutsch. med. Wochenschr. 1913. 48. S. 2350.
247. Scheinmann, Berl. klin. Wochenschr. 1890. S. 757.
248. Schindler, Dissertation, Breslau 1892.
249. — Berl. klin. Wochenschr. 1896. 46.
250. Schloffer, Lehrbuch d. Chirurg. v. Wullstein-Wilms. 2. Aufl. 1910. S. 53.
251. Schmieden, Zentralblatt f. Chirurg. 1908. 6.
252. Schnirer, Taschenbuch d. Therap. 8. Aufl. 1912.
253. Scholtz, Therap. Rundschau 1909, 12. 13.
254. Schopf, Pester Mediz.-Chirurg. Presse, 1912. 47.
255. Schoull-Vullien, Nouveaux remédes, 1906. 10.
256. Schreibler u. Wengler, Gräfe, Arch. f. Ophthalmoskop. B. 74.
257. Schröder-Blumenfeld, Hdb. d. Therap. d. chron. Lungenschwindsucht. 1904. S. 536.
258. Schulemann, Arch. d. mikr. Anat. I. Abt. 79. Bd., 2. H. Seite 223.
259. — Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 11. 307. 1912.
260. — Arch. f. Pharmac. 1912. 250, 252, 389.
261. Schwenk, Grundlag. u. derzeit. Stand d. Chemotherap. 1913.
262. Seckel, Münch. med. Wochenschr. 1909. 4.
263. Seifert, Kongreß f. inn. Med. XXI. 1909.
264. — Vortr. i. Zentralverein deutsch. Zahnärzte. 1910.
265. — Deutsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. H. 8. 1910.
266. — Handb. d. spez. Chirurg. d. Ohres. S. 13, 14.

267. Seifert, Handb. d. ges. Therap. v. Pentzold-Stintzing.
268. Sellei, Med. Klinik. 1912. H. 45. S. 1837.
269. — orvosi Hetilap, 56. S. 703—704. 1912.
270. Senn, Korresp. f. Schweiz. Aerzte, 1897.
271. Simoni'n, Soc. méd. d. hôp. 1901.
272. Skutetzky, Die neueren Arzneien i. d. ärztl. Praxis. 1908. S. 69.
273. Sluytermann, Zeitschr. f. Biol. 57. Bd. 1912. S. 125.
274. Spira, Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. 1911. S. 800.
275. Sprecher, Gaz. degli osped. 1909. 23.
276. Stahr, Münch. med. Wochenschr. 1907, 24. S. 1178.
277. Stark, The urolog. and cutan. Review. Jan. 1913. No. 1.
278. Stein, Monatsschr. f. Ohrenheilkunde. 1910. 2.
279. Stilling, Straßburg 1890.
280. — Landwirtschaftl. Zeitschr. f. Elsass-Lothr. 1911. 26.
281. Stöber, Münch. med. Wochenschr. 1909. 3.
282. — Münch. med. Wochenschr. 1910. 14. 18.
283. Strauss, Deutsch. med. Wochenschr. 1910. 19.
284. — Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 23, H. 2. S. 223.
285. Stritzower, Wiener klin. Wochenschr. 1896. 1.
286. Strümpell, Lehrb. d. spez. Pathol. u. Therap. 18. Aufl. 1912. I u. II.
287. Sueur, Dissertation. Paris 1896.
288. Suida, Zeitschr. f. physiol. Chem. 50. 1906. S. 174.
289. Tàbrega, Revue de med. y Cir. Pract. 1910.
290. Taube, Deutsch. med. Wochenschr. 1892.
291. Tappeiner, Kongreß f. inn. Med. XXI. 1909.
292. — Arzneimittellehre. 9. Aufl. 1912.
293. Thomas, Brit. med. Journal, 27. Mai 1905.
294. Titze, Arb. a. kais. Gesundheitsamt, Bd. 40. S. 143. 1912.
295. Traube, Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 42. Heft 6.
296. — Berl. klin. Wochenschr. 1911.
297. — Deutsch. med. Wochenschr. 1912. H. 31.
298. Tuffier, Monogr. clinique, sur l. quest. nom. en méd. 63.

299. Valenti, Arch. di Pharmacol. sperim. e. scienza off. IX. 1913. S. 542.
300. Vaughan, Münch. med. Wochenschr. 1911. 41. S. 2195.
301. Vauverts, Journ. de Pract. 1904. 13.
302. Veraguth, Handb. d. inn. Med. v. Mohr-Stähelin.
303. Veraguth u. Tilmann, Lehrb. d. Therap. inn. Krankheit. II. Bd. S. 213.
304. Vincent-Siredey, Gaz. des hôpit. 3. Okt. 1912.
305. Vogt, Zeitschr. f. Augenheilk. 1905. B. XIII. S. 226.
306. — Zeitschr. f. Augenheilk. 1906. B. XV. 1.
307. Wacker u. Schminke, Münch. med. Wochenschr. 1911. 30.
308. Waledinsky, Russkiy Wratsch, 1913. 13.
309. Weber u. Krause, Berl. klin. Wochenschr. 1907. 7. Seite 192.
310. Wehner, Deutsch. med. Wochenschr. 1911. S. 108.
311. Wendelstadt, Deutsch. med. Wochenschr. 1904. 47.
312. — Deutsch. med. Wochenschr. 1906. 21.
313. Wenyon, Journ. Trop. Med. Hyg. 16. IX. 1912. S. 287.
314. Werner, Neuere Anschauungen auf d. Gebiet d. anorg. Chem. 1909. 2. Aufl.
315. — Therap. Monatsh. 1911. 3.
316. Wessely, Münch. med. Wochenschr. 1910. 13. S. 722.
317. — Med. Klinik, 1910. 14. S. 542.
318. Weyl, Handb. d. Hyg. Bd. VIII. 1897. S. 839.
319. — Handb. d. Arbeiterkrankh. u. Krankh. der chem. Arbeiter. 1908. S. 206.
320. Wiener klin. Rezepttaschenbuch. 33. Aufl. 1913.
321. v. Winiwarter, in Mraceks Handb. d. Hautkrankh. 1909. Bd. 4. S. 92.
322. Wolfrum u. Cords, Münch. med. Wochenschr. 1909. 5. S. 242.
323. Zeiss, Arch. f. Hygiene, H. 4—6, Bd. 79.
324. Zupitza u. v. Raven, Amtsblatt f. Togo, 1911. 3.
325. Berlatzky, Prakticzesky Wratsch, 1913. 31 u. 32.

326. Führer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 59. H. 2 und 3. S. 161.
327. Lustwerk, E., Semaine médic. 1902. S. 96.
328. Hopmann, bei Seifert in Pentzold-Stintzing, Handb. d. Therapie.
329. Jocqs, bei Seifert in Pentzold-Stintzing, Hdb. d. Therap.
330. v. Wassermann, Dtsche. med. Wochenschr. 1911. 51.
331. — Berl. klin. Wochenschr. 1912. 1.
332. v. Linden, Münchn. med. Wochenschr. 1914. 11.
333. Pohl, Wiener kl. Wochenschrift. 1914. 5.
334. Bredig, Deutsche med. Wochenschrift. 1914. 10.
335. Roosen, Deutsche med. Wochenschrift. 1914. 10.
336. Kothny, Sitzung der Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilkunde. 1914.
337. Moeris, New-York Medical-Journal. 1914. 2.
338. Czerkassow, Wratschebnaja Gazeta. 1913. 43.
339. Donnelly, Journ. of the Americ. med. assoc. 1914. 17.
340. Schreiber, Gräfes Arch. 87. H. 1.
341. v. Möllendorf, Deutsche med. Wochenschr. 1914. 11.
342. Ronninger, Jahrb. f. Kinderheilkunde. LXXIX. 1914. 4.
343. Brieger und Krause, Berl. klin. Wochenschr. 1914. 3.
344. Unna und Gans, Berl. klin. Wochenschr. 1914. 10.
345. Brühl, Ueber Zungenkrankheiten. Dissert. Würzb. 1913.
346. May und Heidingsfeld, The Journ. of the Americ. med. Assoc. 1914. 22.

Zum Schlusse dieser Arbeit empfinde ich es als angenehme Pflicht, meinem allverehrten Lehrer und früheren Chef, Herrn **Professor Seifert,** der mir bei Abfassung dieser Arbeit sein gütiges und förderndes Interesse entgegenbrachte meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Jean Kottmaier, hessischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 9. Juni 1885 zu Mainz, als Sohn des Buchdruckereifaktors Arnold Kottmaier, gestorben in Mainz, und wohne zur Zeit in Frankfurt a. M. Nach dem Besuch der Realschule erwarb ich mir als Externer im September 1907 das Reifezeugnis an dem Realgymnasium zu Mainz. Hierauf besuchte ich die Universität zu Würzburg 7, Giessen 1, München 2 Semester. Die ärztliche Prüfung habe ich an der Universität Würzburg am 28. Dezember 1912 abgelegt. Dann war ich 2 Monate bei Herrn Professor Seifert, 6 Monate am St. Franziskushospital Cöln-Ehrenfeld und am 1. Januar 4 Monate bei Herrn Professor Herxheimer, Frankfurt a. M. als Medizinalpraktikant tätig.

Frankfurt a. M., den 17. Dezember 1913.